

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸
C07D 417/12
A61K 31/42
A61K 31/425
C07D 413/12
C07D 417/14

(11) 공개번호 특1999-0036041
(43) 공개일자 1999년05월25일

(21) 출원번호 10-1998-0700706
(22) 출원일자 1998년01월31일
 번역문제출일자 1998년01월31일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1996/02079 (87) 국제공개번호 WO 1997/05135
(86) 국제출원출원일자 1996년07월25일 (87) 국제공개일자 1997년02월13일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국
국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본

(30) 우선권주장 95-194648 1995년07월31일 일본(JP)
(71) 출원인 시오노기세이야쿠가부시키가이샤 시오노 요시히코
일본국 오오사카시 주우오구 도슈마찌 3쵸메 1방 8고
(72) 발명자 오타니 미쓰아키
일본 나라켄 630 나라시 다카바타케초 1342
가토 도시유키
일본 오사카후 565 스이타시 센리오카시모 25-17
와타나베 후미히코
일본 나라켄 639-02 기타카쓰라기군 간마키초 도모가오카 2쵸메 5-22
세노 가오루
일본 효고켄 663 니시노미야시 히노쿠치초 1쵸메 10반19고
(74) 대리인 김창세

심사청구 : 없음

(54) 포스포리파제 에이2 억제 활성을 갖는 피롤리딘 유도체

요약

본 발명은 세포내 포스포리파제 A 를 억제함으로써 프라스타글란딘 E 의 생성을 억제하는 활성을 갖는 하기

유하는 사이토솔 포스포리파제 A₂를 억제하기 위한 억제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

포스포리파제 A₂(PLA₂)는 인지질의 2-아실 에스테르 결합을 특별히 가수분해할 수 있는 단백질이고, 명백하게 구별가능한 사이토솔 PLA₂(cPLA₂) 및 분비성 유형 PLA₂(sPLA₂)를 포함한다.

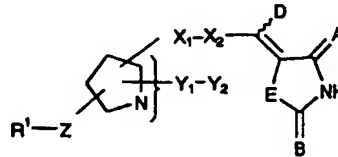
cPLA₂는 2-위치에서 에스테르화된 아라키돈산을 함유하는 인지질을 선택적으로 가수분해할 수 있다는 것이 잘 공지되어 있다. 따라서, cPLA₂ 활성을 방지하면 인지질로부터 아라키돈산이 방출하는 것을 억제할 수 있다. 아라키돈산은 프로스타글란딘 및 류코트리엔의 전구체이고, 이는 염증의 개시에 참여하는 것으로 알려진 생물학적 물질이다. 이러한 염증성 물질은 소위 '아라키도네이트 캐스케이드'라는 일련의 과정을 통해 생성된다. 따라서, 아라키돈산의 방출 억제는 염증중에 포함된 각종 물질의 활성을 억제할 것이고 염증 질병의 예방 또는 치료에 유용하다. 이러한 질병의 예는 류마티즘성 관절염, 천식, 염증성 장 질환, 허혈성 재관류에 기인한 손상, 알레르기성 비염 및 건선을 포함한다.

그러나, cPLA₂를 억제하는 매우 특이한 활성을 갖고 임상적으로 사용가능한 어떤 물질도 제공되지 않았다. 티아졸리디온과, N-원자에서 벤족사졸 등으로 치환된 피롤리딘 환 사이에 폐쇄시기를 갖는 화합물이 비-인슐린 의존성 당뇨병 등에 효율적이라는 것이 개시되어 있다[참조: 프랑스 특허원, 우선권 제 9110430 호, 우선일 1991년 8월 20일에 상응하는 일본 특허 공개공보 제 93-213913 호]. 그러나, 상기 문헌에 포스포리파제 A₂ 억제 활성을 갖는 화합물에 대해서는 어떤 내용도 없다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 특이성 cPLA₂ 억제제를 개발하기 위한 연구에 전력을 다하였으며, 특정 신규한 피롤리딘 유도체, 특히 티아졸리디온과, N-원자에서 벤족사졸 등으로 치환된 피롤리딘 환 사이에 폐쇄시기를 갖는 유도체가 효력있는 cPLA₂ 억제 활성을 갖는다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

A 및 B는 독립적으로 O 또는 S이고;

E는 O 또는 S이고;

X₁은 -CO-, -CONH-, -CH₂NHSO₂-, -CH₂NHCO-, -CH₂NHCS-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, 알킬렌, 알케닐렌 또는 단일결합이고;

X₂는 선택적으로 치환된 아릴렌, 선택적으로 치환된 인돌-디일 또는 단일결합이고;

D는 수소 또는 하이드록시알킬이고;

Y₁은 -(CH₂)_mCO-, -(CH₂)_nNHCO-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mCONH-, -(CH₂)_mCSNH-, -(CH₂)_mSO₂-, -(CH₂)_mCOO-, 또는 단일결합이고;

m 및 n은 0 내지 3의 정수이고;

Y₂는 수소, 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭기 또는 선택적으로 치환된 아미노이고;

Z는 -S-, -SO-, -O-, -NH-, -CONH-, -CONHCH₂- 또는 단일결합이고;

R¹은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아르알킬이고;

X₁이 -CH₂O-이면, Y₁은 단일결합이 아니고;

Y₁은 피롤리딘 환에 1- 또는 2- 위치에서 결합하고;

X₁은 Y₁가 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에 결합하고(단 Y₁이 2-위치에 있으면, X₁은 1-위치에 결합한

다);

Z는 피롤리딘 환상에서 탄소원자중 X_1 및 Y_1 이 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에 결합하고;

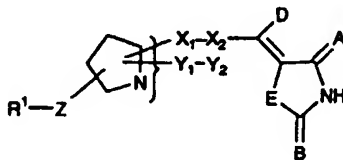
Y_1 이 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하면, n은 0이 아니고;

Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m이 0이면, Y_2 는 H가 아니고;

X_1 이 $-OCH_2-$ 이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

본 발명의 목적을 위해, 상기 정의한 바와 같은 모든 화합물이 바람직하다. 그러나, 바람직한 실시양태의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물은 하기 화학식 Ia로 표현된다:

화학식 Ia



상기 식에서,

A, B, E, X_1 , X_2 , D, Y_1 , Y_2 , Z 및 R^1 은 상기 정의한 바와 같고;

X_1 이 $-CH_2O-$ 이면, Y_1 은 단일결합이 아니고;

Y_1 은 피롤리딘 환에 1- 또는 2- 위치에서 결합하고, Y_1 이 1-위치에 결합하면 X_1 은 2-위치에 결합하고, Y_1 이 2-위치에 결합하면 X_1 은 1-위치에 결합하고;

Z는 피롤리딘 환상에서 탄소원자중 X_1 및 Y_1 이 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에서 결합하고;

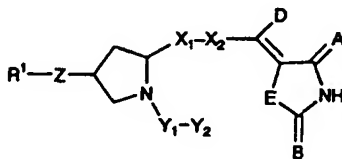
Y_1 이 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하면, n은 0이 아니고;

Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m이 0이면, Y_2 는 수소원자가 아니고;

X_1 이 $-OCH_2-$ 이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

특정 예는 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물을 포함한다:

화학식 Ib



상기 식에서,

A, B, E, X_1 , X_2 , D, Y_1 , Y_2 , Z 및 R^1 은 상기 정의한 바와 같고;

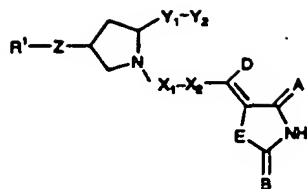
X_1 이 $-CH_2O-$ 이면, Y_1 은 단일결합이 아니고;

n은 0이 아니고;

Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m이 0이면, Y_2 는 수소원자가 아니다.

유사하게, 특정 예는 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물을 포함한다:

화학식 Ic



상기 식에서,

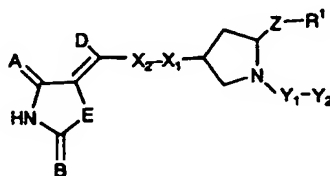
A, B, E, X₁, X₂, D, Y₁, Y₂, Z 및 R¹은 상기 정의한 바와 같고;

X₁이 -CH₂O-이면, Y₁은 단일결합이 아니고;

X₁이 -OCH₂-이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

유사하게, 특정 예는 하기 화학식 Id의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물을 포함한다:

화학식 Id



상기 식에서,

A, B, E, X₁, X₂, D, Y₁, Y₂, Z 및 R¹은 상기 정의한 바와 같고;

X₁이 -CH₂O-이면, Y₁은 단일결합이 아니고;

n은 0이 아니고;

Y₁이 -(CH₂)_mCOO-이고 m이 0이면, Y₂는 수소원자가 아니다.

더욱 바람직한 실시양태의 화합물의 예는 다음과 같다:

- 1) E가 S이고, A 및 B가 O인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 2) X₁이 -CONH-, -CH₂NHSO₂- 또는 -CH₂NHCO-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 3) X₂가 선택적으로 치환된 페닐렌인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 4) Y₁이 -CO-, -CONH- 또는 -SO₂-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 5) Y₂가 선택적으로 치환된 사이클로알케닐알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭기인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 6) Z는 -S- 또는 -O-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.
- 7) R¹이 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아르알킬인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

'알킬'이란 용어는 C₁-C₁₅ 직쇄 또는 측쇄 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실, i-헥실, n-헵틸, t-헵틸, i-헵틸, n-옥틸, i-옥틸, 3,7-디메틸옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실 등을 의미한다. 알킬은 할로겐, 알콕시, 옥소, 페닐(예: 4-니트로페닐, 4-메톡시페닐) 및 페닐설폰닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다.

'알케닐'이란 용어는 C₂-C₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알케닐, 예를 들면 비닐, 알릴, 프로페닐 등을 의미한다. 알케닐은 할로겐, 알콕시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 페닐은 치환체, 예를 들면 할로겐, 알콕시, 알킬렌디옥시 등을 가질 수 있다.

'하이드록시알킬'의 예는 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 등을 포함하고, 하이드록시에틸이 바람직하다.

'사이클로알킬'이란 용어는 C₃-C₁₂ 사이클로알킬, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸,

사이클로헥실 등을 의미한다.

'사이클로알킬알킬'이란 용어는 알킬기가 C_3-C_{12} 사이클로알킬기, 예를 들면 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸 등으로 치환된 기를 말한다.

'사이클로알케닐'이란 용어는 C_3-C_{12} 사이클로알케닐, 예를 들면 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥사디에닐(예: 1,3-사이클로헥사디엔-1-일), 사이클로헥사디에닐(예: 1,4-사이클로헥사디엔-1-일) 등을 의미한다.

'사이클로알케닐알킬'이란 용어는 알킬기가 C_3-C_{12} 사이클로알케닐기, 예를 들면 사이클로프로페닐메틸, 사이클로부테닐메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥사디에닐메틸, 사이클로헥사디에닐헥실(예: 1,4-사이클로헥사디에닐헥실), 디하이드로나프틸헥실(예: 1,4-디하이드로나프틸헥실) 등으로 치환된 기를 말한다.

상기 언급된 '사이클로알킬', '사이클로알케닐', '사이클로알킬알킬' 및 '사이클로알케닐알킬'상의 치환체는 '알킬'에 대한 정의로서 기술된 것과 동일하다.

'선택적으로 치환된 아미노'란 용어는 단일- 또는 디-치환된 아미노 또는 사이클릭 아미노, 예를 들면 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라디노 등을 의미한다.

'알킬렌'이란 용어는 C_1-C_4 알킬, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌 및 테트라메틸렌으로부터 유도된 기를 의미한다.

'알케닐렌'이란 용어는 C_2-C_4 알케닐, 예를 들면 비닐렌, 프로페닐렌 및 부테닐렌으로부터 유도된 기를 의미한다.

'아릴'이란 용어는 예를 들면 페닐, 나프틸, 등을 말하고, 페닐이 바람직하다. 아릴은 페닐, 할로겐, 알킬, 알콕시, 트리플루오로메틸, 알칼렌디옥시, 아실, 카복시, 알콕시카보닐, 카바모일, 하이드록시메틸, 아미노, 니트릴 및 벤즈하이드릴, 아실아미노(예: 아세틸아미노), 시아노알콕시(예: 3-시아노프로콕시), 페닐아조, 아릴셀포닐(예: 페닐셀포닐), 니트로, 아르알킬(예: 벤질), 3-옥소이소티아졸린-2-일, 2-옥소피롤리딘-1-일, 시아노티오키아보닐아미노, 1,1,3-트리옥소-1,2-벤조이소티아졸-2-일메틸, 알콕시카보닐아미노(예: *t*-부틸메틸실릴, 하이드록시, 아실옥시(예: 아세틸옥시), 옥소, 2-옥소이소티아졸-2-일메틸, 알콕시카보닐아미노(예: *t*-부틸옥시카보닐아미노), 알콕시카보닐(예: 메톡시카보닐), 알콕시카보닐알킬(예: 메톡시카보닐알킬) 및 하이드록시알킬(예: 하이드록시프로필)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다. 바람직한 치환체의 예는 카복시, 카바모일, 할로겐, 메틸, 메톡시, 트리플루오로메틸 등을 포함한다. 따라서, 아릴의 예는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 4-브로모페닐, 2,4-디브로모페닐, 4-에틸페닐, 4-메틸페닐, 4-*t*-부틸페닐, 3,5-디-*t*-부틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3-5-디메톡시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2-아세틸페닐, 3-아세틸페닐, 4-아세틸페닐, 4-아세틸아미노페닐, 4-아세틸아미노-3,5-디클로로페닐, 2-카복시페닐, 3-카복시페닐, 4-카복시페닐, 2-메톡시카보닐페닐, 3-메톡시카보닐페닐, 4-메톡시카보닐페닐, 2-카바모일페닐, 4-카바모일페닐, 4-벤즈하이드릴페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-*N,N*-디메틸아미노페닐, 4-페닐아조페닐, 4-벤질페닐, 5-디메틸아미노-1-나프틸, 1,4-디하이드로-2-나프틸 등을 포함한다.

아릴의 정의는 하나의 아릴기를 함유하는 기 뿐만 아니라 디페닐기와 같이 두 개 이상의 아릴기를 일련으로 함유하는 기도 포함한다.

'아릴렌'이란 용어는, 예를 들면 페닐렌 및 나프탈렌(예: 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌 등)을 의미한다.

'아릴렌' 또는 '인돌-디일'의 아릴상의 치환체는 '아릴'상의 치환체와 동일할 수 있다.

'아르알킬(아릴알킬)'이란 용어는, 알킬을 상기 정의한 바와 같은 아릴로 치환함으로써 형성된 기이다. 예를 들면, 벤질, 페닐메틸 등을 포함한다. 아르알킬중의 아릴 잔기는 상기 언급한 치환체를 포함할 수 있다. 따라서, 아르알킬의 예는 벤질, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 4-메틸페닐메틸, 2,4,6-트리메틸페닐메틸, 3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시페닐, 비페닐메틸, 4-플루오로페닐메틸, 4-브로모페닐메틸, 4-클로로페닐메틸, 2,6-디클로로페닐메틸, 2,4-디플루오로페닐메틸, 4-트리플루오로페닐메틸, 2,4-디트리플루오로페닐메틸, 2-메틸-4-트리플루오로페닐메틸, 4-메톡시페닐메틸, 3,4,5-트리메톡시페닐메틸, 4-메톡시카보닐페닐메틸, 4-카복시페닐메틸, 4-카바모일페닐메틸, 4-시아노프로필옥시페닐메틸, 4-니트로페닐메틸, 벤즈하이드릴, 디-(4'-플루오로페닐)메틸, 트리페닐메틸 등을 포함한다.

'헤테로사이클릭'이라는 용어는 산소, 황 또는 질소원자로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 환상에 함유하고 선택적으로 탄소 환과 함께 축합되는 사이클릭기를 의미한다. 예는 피롤(예: 2-피롤), 인돌(예: 2-인돌), 이소인돌(예: 3-이소인돌), 피라졸(예: 4-피라졸), 카바졸(예: 5-카바졸), 퀴놀(예: 8-퀴놀), 벤즈이미다졸(예: 5-벤즈이미다졸), 페녹사티이닐(예: 2-페녹사티이닐), 페녹사지닐(예: 3-페녹사지닐), 벤즈이속사졸(예: 1,2-벤즈이속사졸-1-일), 벤즈티아졸(예: 2-벤즈티아졸), 벤즈사졸(예: 6-벤즈사졸), 피리달(예: 2-피리달), 티라졸(예: 5-티라졸), 아제티딘(예: 아제티딘-2-일) 등을 포함한다.

'선택적으로 치환된 헤테로사이클릭'상의 치환체는 아릴에 대한 것과 동일할 수 있다.

'할로겐'이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

약제학적으로 허용가능한 염의 예는 칼륨 또는 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 등과 같은 알칼리 토금속과 함께 형성된 염을 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 수화물을 형성할 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 통상적인 방법으로 제조될 수 있지만, 목적 화합물의 유형에 따라 하기 표현된 과정중 하나에 따라 통상적으로 제조된다. 그러나, 하기 과정은 예시의 목적으로 제공되며 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범주 안에 맞는 임의의 그 밖의 방법에 의해 제조될 수 있다.

1) 황 원자를 피롤리딘 환의 4-위치에서 갖는 화합물($Z=-S-$)

반응식 A: 피롤리딘 환의 2-위치에 아미드기를 갖는 화합물($X_1=-CONH-$)

반응식 B: 피롤리딘 환의 2-위치에 알킬렌기를 갖는 화합물

반응식 B1: 피롤리딘 환의 2-위치에 알킬렌기를 통해 아미드 또는 설폰아미드를 갖는 화합물($X_1=-CH_2NHCO-$, $-CH_2NHSO_2-$ 또는 $-CH_2NHCS-$)

반응식 B2: 피롤리딘 환의 1-위치에 티아졸리딘디온기를 갖는 화합물($X_1=-CO-$)

반응식 C: 상이한 위치에서 티아졸리딘디온이 치환된 화합물($X_1=-CONH-$)

반응식 D: 이중결합상에 하이드록시알킬기를 갖는 화합물($D=$ 하이드록시알킬)

반응식 E1: 피롤리딘 환의 2-위치에 아미드 결합을 갖지 않고 여기에 직접 결합된 탄소- 또는 에테르-결합을 갖는 화합물($X_1=-CH_2OCH_2-$ 또는 $-CH_2O-$)

반응식 E2: 피롤리딘 환의 2-위치에 탄소결합을 갖는 화합물(X_1 은 알킬렌 또는 알케닐렌이다)

반응식 F: 피롤리딘 환의 2-위치에서 티아졸리딘디온을 갖는 화합물($X_1=$ 단일결합, $X_2=$ 단일결합)

2) 피롤리딘 환의 4-위치에서 산소원자를 갖는 화합물($Z=-O-$)

반응식 G: 피롤리딘 환의 2-위치에 아미드기를 갖는 화합물($X_1=-CONH-$)

반응식 H: 피롤리딘 환의 2-위치에 알킬렌기를 갖는 화합물($X_1=-CH_2NHCO-$, $-CH_2NHSO_2-$ 또는 $-CH_2NHCS-$)

반응식 I: 이중결합상에 하이드록시알킬기를 갖는 화합물($D=$ 하이드록시알킬)

3) 피롤리딘 환의 4-위치에 질소원자를 갖는 화합물($Z=-NH-$ 또는 $-CONH-$)

반응식 J

4) 피롤리딘 환의 4-위치에 탄소원자를 갖는 화합물($Z=$ 단일결합)

반응식 K

5) 프롤린 유도체($Z=$ 단일결합, $R^1=$ 수소)

반응식 L: 피롤리딘 환이 4-위치에서 치환체를 전혀 갖지 않는 화합물.

6) 피롤리딘 환의 4-위치에서 황 원자를 갖고 피롤리딘 환의 2- 및 4- 위치에서 상이한 배열을 나타내는 화합물.

반응식 M: 피롤리딘 환의 4-위치에서 황 원자를 갖는 ($2\beta,4\alpha$), ($2\alpha,4\beta$) 또는 ($2\alpha,4\alpha$)의 배열의 화합물.

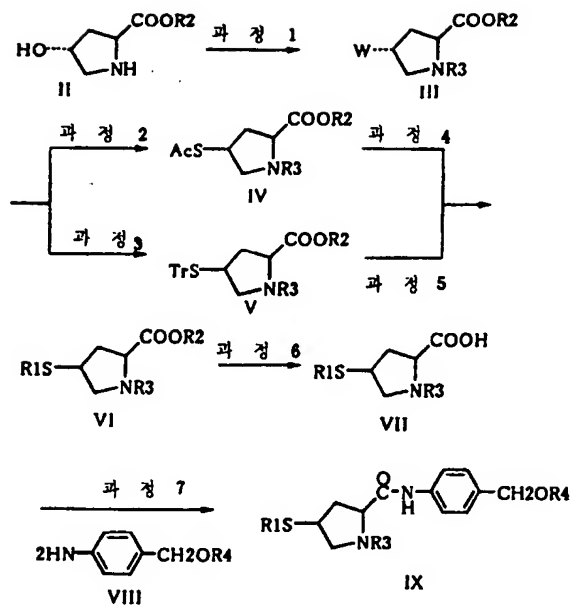
상기 1) 항목의 방법에 따라 제조된 피롤리딘 환의 4-위치에서 황 원자를 갖는 화합물은 ($2\beta,4\beta$) 배열이다.

반응식 N

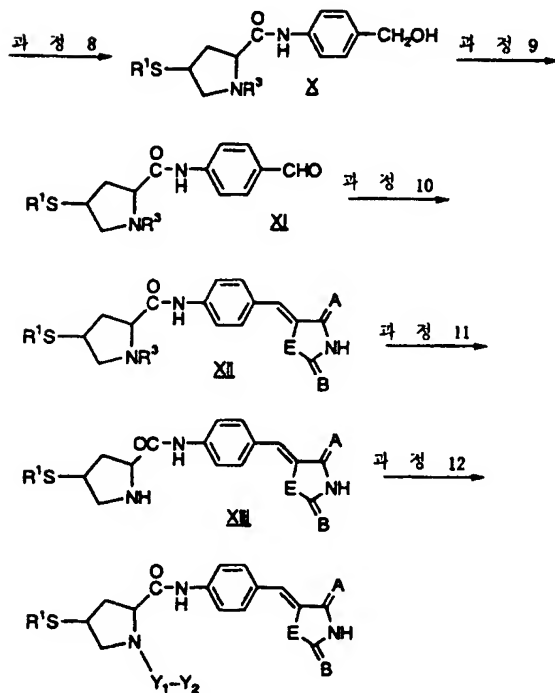
7) 피롤리딘 환의 4-위치에서 티아졸리딘디온을 갖는 화합물

상기 방법을 이후 더욱 자세히 설명할 것이다.

반응식 Aa



반응식 Ab



I-1

상기 식에서,

R^1 , A, B, E, Y_1 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같고 R^2 는 메틸, 에틸, t-부틸 등과 같은 저급 알킬, 또는 벤질 등과 같은 아릴알킬이고;

Tr는 트리알기이고;

R^3 은 N-보호기이고;

R^4 는 하이드록시-보호기이고;

W는 이탈기이다.

과정 1(II → III)

이러한 과정에서는 피롤리딘 환상의 N을 보호하고, 이어서 4-하이드록시기를 이탈기로 전환시킨다. N-보호 반응은 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 염기의 존재하에 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 벤젠 등과 같은 용매중에 2-(t-부톡시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토니트릴(Boc-ON), t-부톡시카보닐무수물[(Boc)₂O], t-부톡시카보닐아지드(Boc-N₃) 등의 Boc-보호제; 4-메톡시벤질옥시카보닐아지드, 4-메톡시벤질 S-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)티오카보네이트, 4-메톡시벤질옥시카보닐옥시이미노)-2-페닐아세토니트릴(MOZ-ON) 등과 같은 PMZ-보호제; 또는 p-니트로벤질클로로포르메이트와 같은 PNZ-보호제를 사용하여 카바메이트를 형성한다.

다음 단계로서, 하이드록실기를 이탈기로 전환시킨다. 이탈기의 예는 O-메실레이트, O-토실레이트, O-트리플레이트, 할로겐 등을 포함한다. 이탈기를 도입시키기 위해, 반응을 메실 클로라이드, 토실 클로라이드, 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드 등을 사용하여 통상적인 방법에 따라 수행한다(일본 특허 공개공보 제 97-294970 호; 미국 특허 제 5317016 호).

과정 2(III → IV)

이러한 과정에서는 상기 과정 1에서 혼입된 피롤리딘 환상의 4-이탈기가 황-함유 치환체(아세틸티오)로 전환된다. 반응은 50 내지 60℃에서 가열하면서 칼륨 티오아세테이트의 존재하에 디메틸포름아미드중에서 수행된다.

과정 3(III → V)

이러한 과정의 목적은 과정 2의 목적과 동일하다. 이러한 과정에서, 아세틸티오 대신 트리틸티오가 혼입되고, 이는 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란중에 나트륨 트리틸티오와 반응함으로써 수행된다.

과정 4 및 5(IV → VI 및 V → VI)

이러한 과정에서, 황-함유 치환체는 탈양성자화되어 나트륨 염을 수득하고, 이어서 알킬 할라이드(예: 메틸 요오다이드, 2-브로모프로판), 알케닐 할라이드(예: 제라닐 할라이드) 또는 아르알킬 할라이드(예: 벤질 브로마이드)와 반응하여 -S-R¹ 유도체를 수득한다. 과정 4에서, -S-R¹을 4-위치에서 갖는 유도체는 화합물(IV)을 나트륨 메틸레이트와 0 내지 25℃에서 반응시키고 이어서 상기 할라이드를 첨가하여 제조한다.

과정 5에서, -S-R¹을 4-위치에서 갖는 유도체는 트리틸기를 은 니트레이트로 탈양성자화한 후, 생성된 은 염을 황화수소로 처리하고, 생성된 티올을 S-나트륨 염으로 전환시키고, S-나트륨 염을 할라이드와 반응시켜 제조한다. 반응을 수행하기 위해, 메탄올중의 은 니트레이트를 우선 첨가하고 생성된 은 염을 침적 또는 추출에 의해 회수한다. 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란중의 은 염을 황화수소로 1 내지 3시간 동안 빙냉 온도 내지 주변 온도에서 처리하여 4-티올을 수득하고 여기에 나트륨 메틸레이트를 톨루엔, 메탄올, 디클로로메탄 등과 같은 용매중에 첨가한다. 상기 할라이드로 처리할 때, 혼합물을 S-나트륨 염을 분리하기 위해 건조해질 때까지 농축시킨 후, 또는 있는 그대로하여 4-S-R¹ 화합물을 수득한다.

과정 6(VI → VII)

이러한 과정에서, 에스테르(VI)는 묽은 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 염기를 사용하여 메탄올, 디메틸 설펙사이드 등과 같은 용매중에 가수분해된다.

과정 7(VII → IX)

이러한 과정에서, 아마이드 결합은 과정 6에서 수득된 카복실산(VII) 및 활성화 에스테르 방법, 산 클로라이드 방법, 또는 혼합된 산 무수물 방법 등과 같은 방법에 의해 아민 유도체(VIII)를 사용하여 제조된다. 이러한 과정에 사용된 아민 유도체(VIII)는 예를 들면 p-니트로벤질 알코올의 하이드록실기를 t-부틸디메틸실릴 클로라이드, t-부틸클로로디페닐실란, 테트라하이드로피란 등으로 용매중에서(예: 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드 등) 이미다졸의 존재하에 보호하고, 니트로기를 팔라듐 또는 Pd/C를 사용하여 수소 기체의 분위기 중에 촉매 수소화반응을 통해 아민기로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.

아민 유도체의 예는 4-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)아닐린을 포함한다. 이러한 과정은 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 톨루엔, 벤젠 등과 같은 용매중에 수행된다. 활성화 에스테르 방법에 있어서, 1-하이드록시벤조트리아졸, 하이드록시숙신이미드, 디메틸아미노피리딘 등은 디사이클로헥실카보디이미드와 함께 사용되고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보이미드 하이드로클로라이드는 촉합제로서 사용된다. 또한, 산 클로라이드 방법에 있어서, 유리 카복실산은 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드와 같은 시약을 사용하여 산 클로라이드로 전환된다. 혼합된 산 클로라이드 방법에 있어서, 혼합된 산 무수물은 에틸 클로로포르메이트, 이소부틸 클로로포르메이트 등을 사용하여 형성된다. 반응에 있어서, 필요한 경우, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기가 사용된다.

과정 8(IX → X)

이러한 과정에서는 하이드록시 보호기 R⁴가 제거된다. 탈양성자화는 테트라하이드로푸란중에 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 아세트산 등을 사용하여 수행된다.

과정 9(X → XI)

이러한 과정에서는 알코올이 알데히드로 산화반응된다. 이는 스완 산화반응(Swain oxidation), 존 산화반응(Jones' oxidation) 또는 피리디늄, 글로로크로메이트, 피리딘-SO₃, 착화합물 등과 같은 산화제를 사용하는 방법에 의해 수행된다.

과정 10(XI → XII)

이러한 과정에서는 선행 과정에서 수득된 알데히드(XI)를 2,4-티아졸리딘디온, 2-티옥소-4-티아졸리딘논

또는 2,4-옥사졸리딘온과 반응시켜 벤질리덴 유도체(XII)를 생성함을 포함한다. 반응은 벤젠, 톨루엔 등에서 촉매로서 아세트산 및 피페리딘을 사용하는 크뇌베나겔(Knoevenagel) 반응을 위한 조건하에 2 내지 15시간 동안 환류 온도하에서 수행된다.

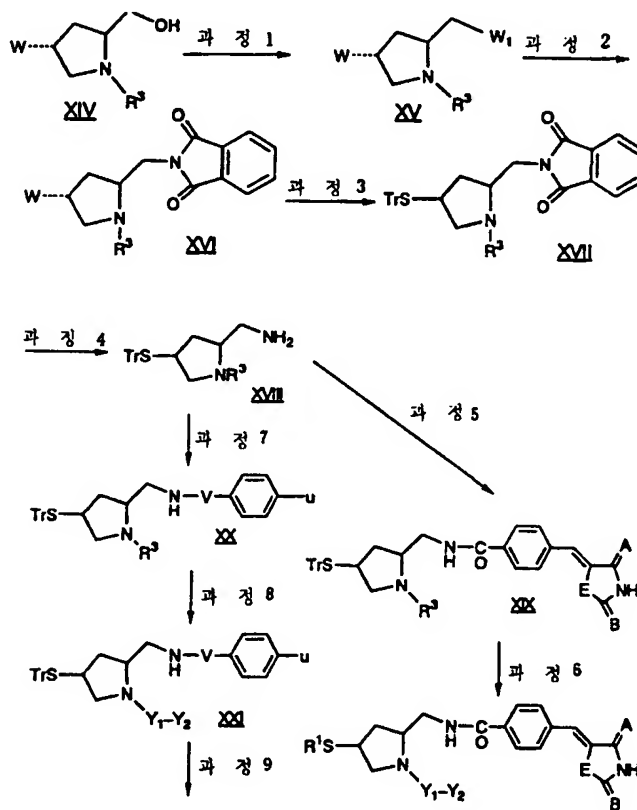
과정 11(XII → XIII)

이러한 과정에서는 피롤리딘 환의 보호화된 N-원자가 탈양성자화를 포함된다. 상응하는 산의 염은 예를 들면 무기산(예: 염화수소산, 염화브롬산) 5 내지 20 당량과 메탄올 또는 에틸아세테이트 속에서 2 내지 6시간 동안 반응시키고 진공하에 용매를 제거하여 수득된다.

과정 12(XIII → I-1)

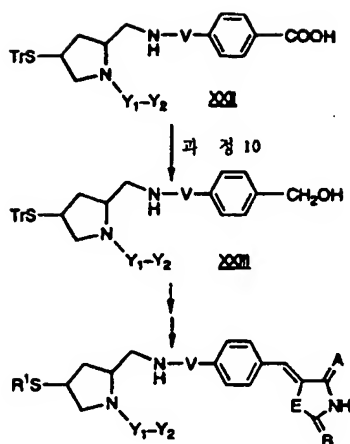
이러한 과정에서는 아마이드, 설포아미드, 우레아 또는 티오우레아가 피롤리딘 환의 N-위치에서 형성된다. 아마이드 결합의 형성은 필요한 경우, 아실 할라이드를 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에 아실 할라이드와 반응시킴으로써 수행된다. 아실화제가 카복실산인 경우, 반응은 상기 과정 7에서 설명한 것과 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 설포아미드의 형성은 치환된 설포닐 클로라이드 유도체를 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에 반응시킴으로써 수행된다. 우레아, 티오우레아의 형성은 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트를 사용하여 수행할 수 있다.

반응식 B1a



I-2

반응식 B1b



I-3

상기 식에서,

$R^1, R^3, A, B, E, W, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같고 V 는 $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$ 또는 $-\text{CS}-$ 이다. W_1 은 이탈기이고 u 는 보호화된 카복실산기이다.

이러한 방법은 피롤리딘 환의 2-위치에서 측쇄가 메틸렌으로 신장되는 아마이드 또는 설포아미드의 합성에 관한 것이다.

과정 1(XIV → XV)

이러한 과정에서는, 2-하이드록실메틸기중의 하이드록시기가 이탈기로 전환된다. 이러한 과정은 예를 들면 상기 반응식 A의 과정 1중의 하이드록시기의 이탈기로의 전환에 사용된 것과 유사한 방식으로 수행된다. 출발 화합물은 반응식 A의 과정 1에서 수득한 화합물을 환원시킴으로써 수득할 수 있다.

과정 2(XV → XVI)

이러한 과정에서는, 이탈기가 2-위치에서 프탈이미드기로 전환된다. 이는 화합물(XV)을 칼륨 프탈이미드와 함께 디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란과 같은 용매중에서 3 내지 12시간 동안 가열함으로써 수행된다.

과정 3(XVI → XVII)

이러한 과정에서는 이탈기가 4-위치에서 반응식 A의 과정 3에서 기술한 것과 유사한 방식으로 트리틸티오기로 전환된다.

과정 4(XVII → XVIII)

이러한 과정은 프탈이미드기가 2-위치에서 아민으로 전환되는 가브리엘 합성(Gabriel synthesis)과 관련된다. 반응은 출발 화합물(XVII)을 메탄올, 디클로로메탈 등과 같은 용매중에서 몇시간 동안 하이드라진 수화물과 함께 가열함으로써 수행된다.

과정 5(XVIII → XIX)

이러한 과정에서는 티아졸리딘 환을 갖는 벤조산 유도체를 사용하여 아마이드 결합을 형성한다. 반응은 반응식 A의 과정 12에서 설명한 것과 유사한 방식으로 다음 참조에서 설명된 바와 같이 4-(4-옥소-2-티옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)벤조산, 4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)벤조산 또는 4-(2,4-디옥소옥사졸리딘-5-일리덴메틸)벤조산을 사용하여 수행할 수 있다[참조: 일본 특허 제 05306224 호 또는 Can. J. Chem., 36, 1579(1958)].

과정 6(XIX → I-2)

이러한 과정에서, 1-위치에서 치환체는 반응식 A의 과정 11 및 12에 따라 Y_1-Y_2 로 전환되고, 이어서 치환체는 4-위치에서 반응식 A의 과정 5를 따라 $-\text{SR}^1$ 기로 전환된다. 치환체를 1- 또는 4-위치에서 전환시키기 위한 단계의 순서는 역전될 수 있다.

X_1 이 $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NHCS}-$ 인 화합물(I)의 경우, 목적 화합물(I-2)은 다음과 같은 방식으로 과정 4 중 생성물을 처리함으로써 제조될 수 있다.

과정 7(XVIII → XX)

이러한 과정에서, 과정 4에서 수득된 생성물을 아마이드, 티오아미드 또는 설포아미드로 전환시킨다. 화합물(XVIII)을 치환체 u 를 갖는 벤조산, 티오벤조산 또는 벤젠설포산의 반응 유도체와 함께 트리메틸아민 또는 피리딘의 존재하에 반응시킨다. 우레이드 또는 티오우레이드 유도체를 수득하기 위해, 화합물(XVIII)을 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트와 반응시킬 수 있다. 이러한 반응은 일반적으로 수분내지 1시간 안에 완성된다. 치환체 u 는 보호화 카복실기를 의미하고, 메틸 에스테르, 트리메틸실릴 등과 같은 에스테르일 수

있다.

과정 8($XX \rightarrow XXI$)

이러한 과정은 반응식 A의 과정 11 및 과정 12에 설명한 바와 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

과정 9($XXI \rightarrow XXII$)

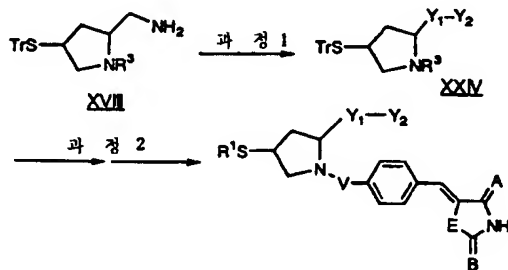
이러한 과정은 가수분해와 관련있고 반응식 A의 과정 6에 설명된 바와 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

과정 10($XXII \rightarrow XXIII \rightarrow I-3$)

이러한 과정에서, 카복실산 잔기를 우선 혼합된 산 무수물로 전환시키고 이어서 하이드록시메틸로 환원시킨다. 따라서, 화합물($XXII$)의 혼합된 산 무수물을 에틸 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하여 테트라하이드로푸란, 디옥산 등의 용매 속에서 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 염기를 빙냉 온도 내지 실온하에 사용하여 형성한다. 이렇게 형성된 혼합된 산 무수물을 이어서 나트륨 보로하이드라이드의 수용액중에서 환원시킨다.

과정 10에서 생성된 화합물($XXIII$)을 반응식 A, 과정 9 및 이후 과정에서 설명한 바와 유사한 방식으로 벤질리덴으로 전환시킨다. 생성물을 이어서 반응식 A의 과정 5에 기술한 것과 유사한 방식으로 처리하여 $-S-R^1$ 기를 4-위치에서 도입시켜 목적 화합물($I-3$)을 수득한다. 벤질리덴을 제조하기 위한 단계 및 $-S-R^1$ 기를 도입시키기 위한 단계의 순서는 역전될 수 있다.

반응식 B2



I-4

상기 식에서,

$R^1, R^3, A, B, E, V, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

Y_1 은 $-CH_2NHCO-$ 또는 $-CH_2NHSO_2-$ 이다.

이러한 방법은 벤질리덴을 피롤리딘 환의 1-위치에 갖는 화합물의 합성과 관련된다.

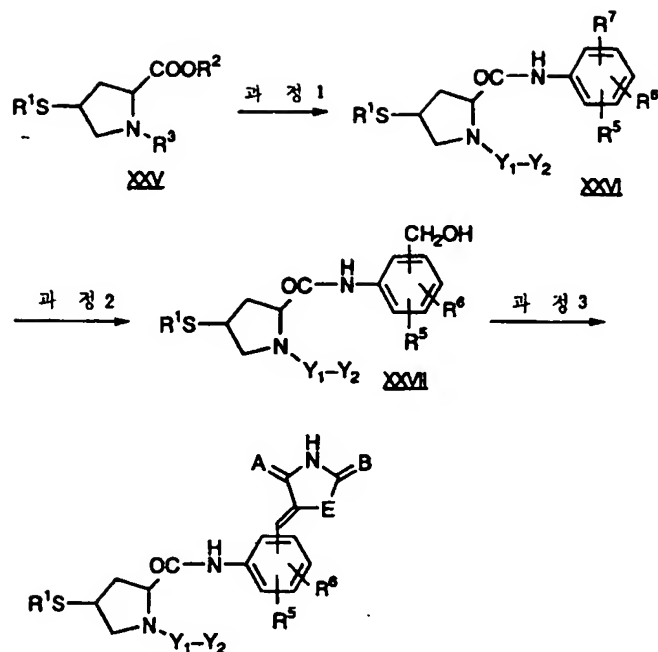
과정 1($XVIII \rightarrow XXIV$)

이러한 과정에서, 반응식 B1의 과정 4중에 제조한 화합물($XVIII$)은 방법 A의 과정 12의 것과 유사한 방식으로 아마이드 또는 설포아미드로 전환된다.

과정 2($XXIV \rightarrow I-4$)

이러한 과정은 반응식 A의 과정 5 및 반응식 B1의 과정 B의 방식과 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

반응식 C



I-5

상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, A, B, E, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같고;

R^7 은 t-부틸디메틸실릴옥시메틸, 카복시, 에스테르 등이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소, T-부틸옥시카보닐아미노, 알킬, 알콕시, 할로겐 등이다.

이러한 방법은 결합자리가 상이하고 치환체를 갖는 벤질리덴 유도체의 합성과 관련된다.

과정 1(XXV → XXVI)

이러한 과정에서는 아마이드 결합을 형성한다. 화합물(XXV)을 반응식 A의 과정 6 및 과정 7에 설명한 방식과 유사한 방식 및 유사한 순서로 처리한다. 또한, N-위치에서 R^3 은 반응식 A의 과정 11 및 과정 12에서 설명한 바와 유사한 방식으로 Y_1-Y_2 로 대체된다. 아마이드-형성을 위한 단계 및 Y_1-Y_2 -치환을 위한 단계의 순서는 화합물의 특성에 따라 선택할 수 있다.

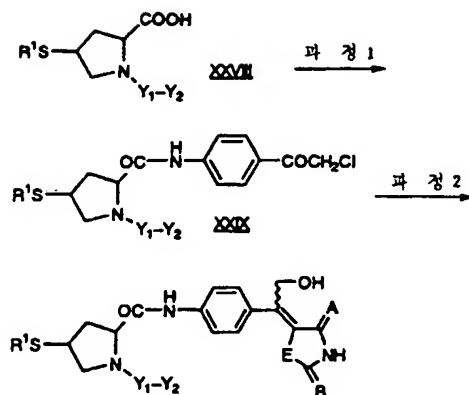
과정 2(XXVI → XXVII)

이러한 과정에서는 하이드록시메틸-치환된 벤젠 유도체가 제조된다. 하이드록시메틸로의 전환은, R^7 이 t-부틸 디메틸실릴옥시메틸기일 때는, R^7 이 반응식 A의 과정 8에 설명된 방법에 따라 수행되고, R^7 이 메틸 에스테르일 때는, 리튬 하이드라이드를 사용한 환원을 통해 수행될 수 있다. 다른 에스테르기의 경우, 전환은 반응식 B의 과정 9 및 과정 10에 설명된 바와 같은 수행할 수 있다.

과정 3(XXVII → I-5)

과정 2의 생성물을 반응식 A에 설명된 바와 유사한 방식으로 처리할 때, 목적 화합물(I-5)이 수득된다.

반응식 D



I-6

상기 식에서,

R¹, A, B, E, Y₁ 및 Y₂는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 하이드록시메틸기를 벤질 부분의 이중결합상에 갖고 있는 벤질리덴 유도체의 합성과 관련된다. p-클로로아세틸아닐린의 합성 또는 벤질리덴의 형성은 다음 문헌에 설명된 방법에 따라 수행될 수 있다[참조: Arie Zask et al., Tet. Lett., 34, 2719, 1993].

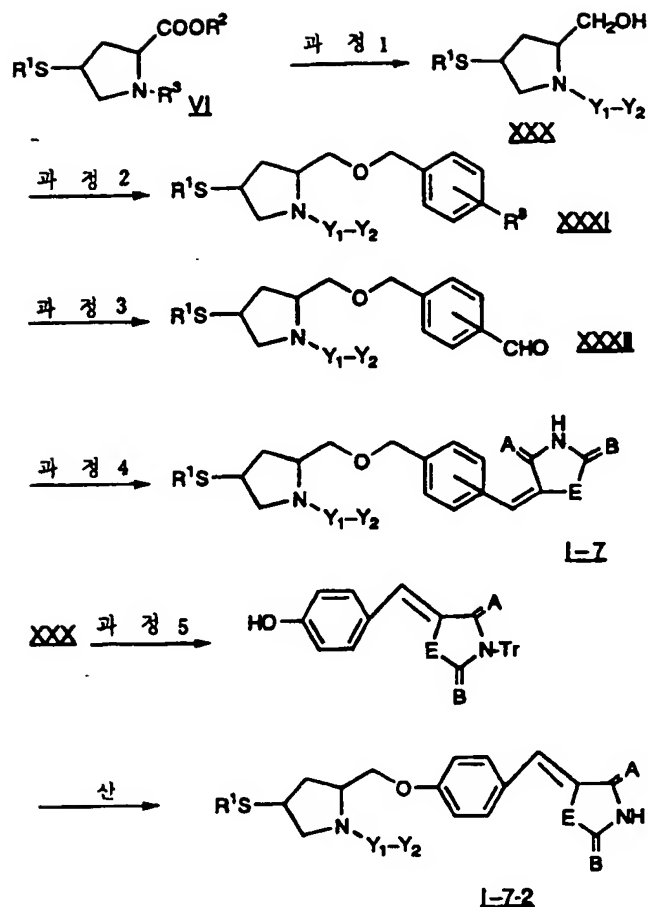
과정 1(XXVIII → XXIX)

이러한 과정에서는 화합물(XXVIII)을 상기 문헌에 설명된 방법에 의해 제조된 p-클로로아세틸아닐린과 반응시켜 반응식 A의 방법 7에 설명된 바와 유사한 방식으로 아마이드 결합을 형성한다.

과정 2(XXIX → I-6)

이러한 과정으로, 2,4-티아졸리딘디온을 우선 테트라하이드로푸란중 n-부틸리튬과 함께 음이온으로 전환시키고, 이어서 클로로아세틸 화합물과 반응시킨다.

반응식 E1



상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, A, B, E, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같고 R^8 은 시아노, 에스테르, 카복시 또는 하이드록시메틸이다.

이러한 방법은 벤질리덴 부분 및 피롤리딘 부분이 에테르 결합을 통해 결합한 화합물의 합성과 관련된 것이다.

과정 1(VI \rightarrow XXX)

이러한 과정에서는, 에스테르를 환원시켜서 하이드록시메틸기를 수득한다. 환원은 테트라하이드로푸란과 같은 용매중에 리튬 알루미늄 하이드라이드, 리튬 보로하이드라이드 등과 같은 환원제를 사용하고 이어서 반응식 B1의 과정 8에 설명된 절차를 따라 수행된다.

과정 2(XXX \rightarrow XXXI)

이러한 과정에서는, 에테르 결합이 형성된다. 화합물(XXX)을 테트라하이드로푸란, 디에틸포름아이드 등 속에서 나트륨 하이드라이드로 처리하고 벤질 할라이드 유도체(예: α -브로모-p-톨루이트릴)와 거의 방새 -70°C 내지 주변 온도에서 반응시켜 화합물(XXXI)을 수득한다.

과정 3(XXXI \rightarrow XXXII)

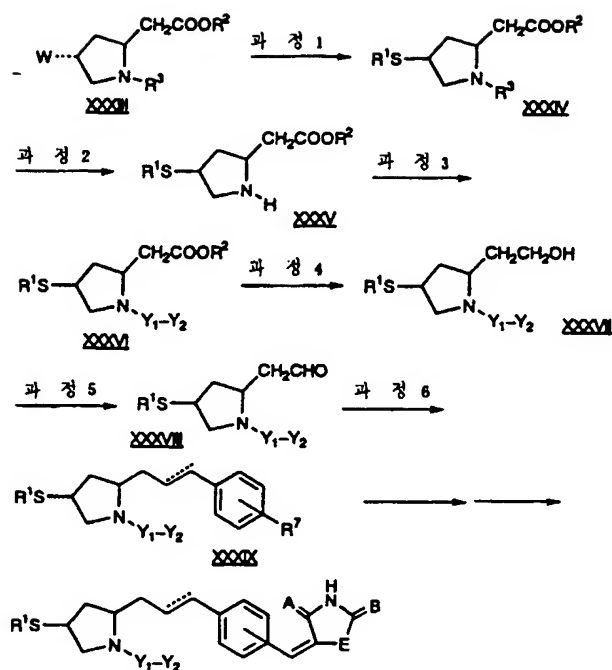
이러한 과정에서는, 벤젠 환상의 치환체 R^8 을 가수분해, 에스테르화반응, 환원, 산화 등을 통해 알데히드로 전환시킨다. 예를 들면, R^8 이 시아노이면, 출발 화합물(XXXI)을 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 용매(예: 벤젠, 톨루엔 등)중에서 거의 방새 0°C 내지 주변 온도에서 선택적으로 약 50°C에서 가열하면서 반응시켜 수행한다.

과정 4(XXXII \rightarrow I-7)

이러한 과정은 알돌 축합(Aldol condensation)을 통한 벤질리덴 결합을 반응식 A의 과정 10에 설명한 바와 유사한 방식으로 형성하는 것과 관련된다. 생성물을 통상적으로 처리하면, 목적 화합물(I-7)이 수득된다.

과정 5(XXX \rightarrow I-7-2)

이러한 과정에서는, 화합물(I-7-2)을 출발 화합물(XXX)을 미쓰노부 반응(Mitsunobu reaction)에 도입하여 페닐 에테르 결합을 형성하고 트리틸기를 티아졸리딘 또는 옥사졸리딘 환상의 질소 원자상에서 트리플루오로아세트산 등의 산으로 처리함으로써 탈양성자화하여 제조한다.



I-8

상기 식에서,

 $R^1, R^2, R^3, R^7, A, B, E, W, Y_1$ 및 Y_2 는 상기와 같이 정의된다.

이러한 방법은 피롤리딘 및 벤질리덴 부분이 이중결합을 포함하는 탄소-탄소 결합을 통해 연결된 화합물의 합성과 관련된다.

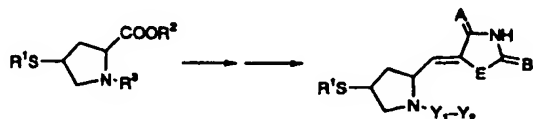
과정 1 내지 5(XXXIII → XXXVIII)

출발 화합물(XXXIII)을 다음 참조의 교시에 따라 제조한다[참조: M.Sunagawa et al., Journal of Antibiotics, 44(4), 459(1991)]. 알데히드로 이끄는 과정 1 내지 5를 반응식 A에 설명한 바와 유사한 방식으로 수행할 수 있다.

과정 6(XXXVIII → I-8)

이러한 과정에서는, 벤질리덴 및 촉매 수소화반응의 형성이 동시에 수행되거나 또는 선택적으로 일련으로 수행되어 포화된 결합을 수득한다. 예를 들면, R^7 이 에스테르이면, 출발 화합물(XXXVIII)을 우선 가열하여 예를 들면 메틸 4-(브로모트리페닐포스포늄-메틸)벤조에이트로 용매(예: 에탄올 또는 메탄올)중에서 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 약 14 시간 동안 환류시켜 목적 벤질리덴 화합물(I-8)을 수득한다. 이중결합의 촉매 수소화반응을 메탄올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매중에서 백금을 촉매로서 수소 분위기에서 사용하여 수행한다. 생성된 생성물을 반응식 E1에 설명된 바와 유사한 방식으로 처리하면 목적 화합물이 수득된다.

반응식 F



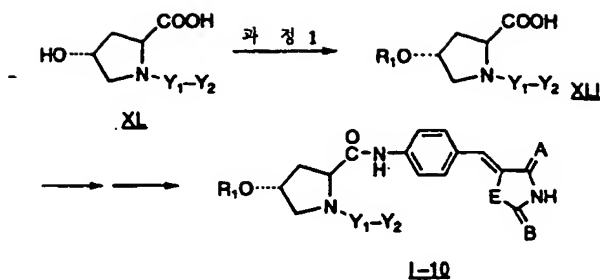
VI

I-9

상기 식에서,

 $R^1, R^2, R^3, A, B, E, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 2-위치에서 메틸리덴을 통해 피롤리딘 환에 연결된 티아졸리딘 또는 옥사졸리딘 환을 갖는 화합물을 합성하는 것에 관한 것이다. 각각의 치환체의 전환은 반응식 A에 설명한 바와 유사한 방식으로 수행될 수 있다.



상기 식에서,

R^1 , R^3 , A, B, E, Y_1 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

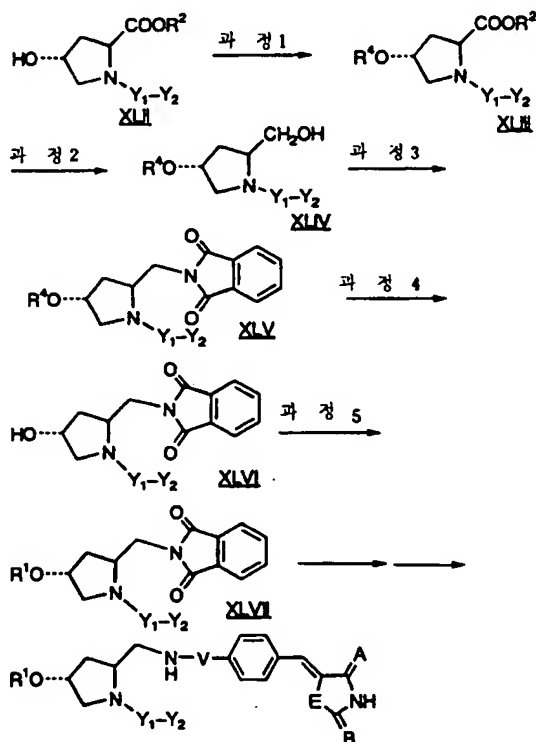
이러한 방법은 피롤리딘 환의 4-위치에서 산소원자를 갖는 화합물을 합성하는 것과 관련된 것이다.

과정 1

이러한 과정은 반응식 A에서 사용된 출발 화합물로부터 유도된 4-하이드록시 화합물중의 에테르 결합의 형성에 관한 것이다. 4-하이드록시 화합물에 나트륨 하이드라이드와 같은 강 염기를 용매(예: 디메틸포름아미드)중에 알킬 할라이드의 존재하에 첨가한다. 반응은 0℃의 온도에서 주변 온도까지 3 내지 15시간 동안 완성된다.

각각의 치환체의 전환을 포함하는 상기 과정 1에 따르는 과정의 나머지는 반응식 A에 설명된 바와 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

반응식 H



I-11

상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^4 , A, B, E, V, Y_1 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 피롤리딘 환의 4-위치에서 연결된 산소원자를 갖는 화합물 및 2-위치 쇠를 메틸렌으로 연결함으로써 형성된 아미드의 합성에 관한 것이다.

과정 1(XLII → XLIII)

이러한 과정은 하이드록실기의 보호에 관한 것이다. 예를 들면, 테트라하이드로피라닐 보호화 하이드록실기를 갖는 유도체는 디클로로메탄중의 3,4-디하이드로-2H-피란으로 촉매로서 p-톨루엔설폰산의 존재하에 처리함으로써 제조할 수 있다.

과정 2(XLIII → XLIV)

이러한 과정은 반응식 E의 과정 1과 동일하고, 이는 에스테르를 하이드록실기로 전환하는 것과 관련된다.

과정 3(XLV → XLV)

이러한 과정은 하이드록실기를 프탈이미드로 미쓰노부 반응에 의해 전환시키는 것에 관한 것이다. 예를 들면, 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 아조디카복실레이트 또는 디에틸 아조디카복실레이트를 테트라하이드로푸란 속에서 저온에서 반응시킨 후, 프탈이미드 및 화합물(XLIV)을 여기에 일련으로 첨가하고 혼합물을 몇 시간 동안 빙냉 온도 내지 주변 온도에서 거의 방생 반응시킨다.

과정 4(XLV → XLVI)

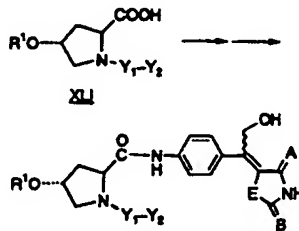
이러한 과정은 용매(예: 메탄올, 테트라하이드로푸란 등) 속에서 보호화 하이드록실기를 p-톨루엔설폰산 또는 수성 아세트산과의 반응을 통해 실온에서 거의 방생 탈양성자화시키는 것과 관련된다.

과정 5(XLVI → I-11)

이러한 과정은 반응식 G의 과정 1과 동일하고 에테르 결합의 형성과 관련된다.

이어서 생성된 화합물을 반응식 B의 과정 4 및 5에서 설명한 바와 유사한 방식으로 처리하여 목적 화합물을 수득한다.

반응식 I



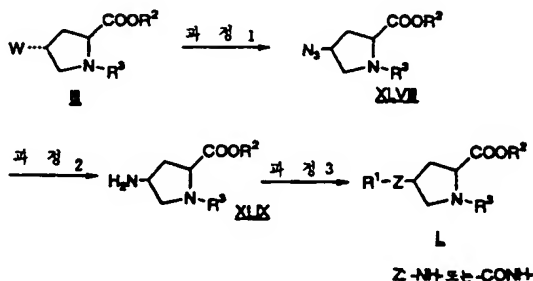
I-12

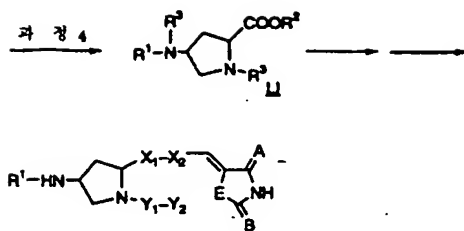
상기 식에서,

R¹, A, B, E, Y₁ 및 Y₂는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 피롤리딘 환의 4-위치에 산소원자를 갖고 벤질 부분에서 이중결합상에 하이드록시메틸기를 갖는 화합물의 합성에 관한 것이다. 이러한 방법은 반응식 G에서 수득된 카복실산을 출발 화합물로서 사용하여 반응식 D에서 설명된 바와 유사한 방식으로 수행할 수 있다.

반응식 J





I-13

상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, X_1, X_2, A, B, E, W, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 파롤리딘 환의 4-위치에 질소원자를 갖는 화합물의 합성에 관한 것이다.

과정 1(III → XLVIII)

이러한 과정에서, 질소 원자는 디메틸포름아미드와 같은 용매중에서 나트륨 아지드와 40 내지 60℃에서 약 2 내지 9시간 동안의 반응을 통해 4-위치에서 도입된다.

과정 2(XLVIII → XLIX)

이러한 과정에서, 아지드기를 백금과의 촉매 수소화반응을 통해 디옥산과 같은 용매중에서 수소 기체의 분위기 하에 아민으로 환원시킨다.

과정 3(XLIX → L)

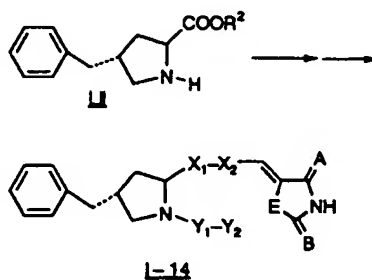
이러한 과정은 알킬화와 관련된 것으로, 이는 칼륨 카보네이트 또는 수산화나트륨과 같은 염기의 존재하에 알킬 할라이드와의 반응을 통해 아세토니트릴중에서 약 16시간 동안 방냉온도 내지 실온에서 수행된다.

과정 4(L → I-13)

이러한 과정은 Z가 NH일 때 아민의 보호와 관련된 것이다. Z가 -CONH-이면, 목적 화합물(I-13)은 중간생성물(LI)을 수득하지 않으면서 화합물(L)로부터 직접 제조될 수 있다. 이러한 과정은 반응식 A의 과정 1에 설명된 방법에 의해 수행될 수 있다.

생성된 화합물을 상기 설명된 바와 유사한 방식으로 처리하면, 목적 화합물이 수득된다.

반응식 K

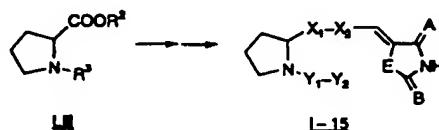


상기 식에서,

$R^2, A, B, E, X_1, X_2, Y_1$ 및 Y_2 는 상기 정의된 바와 같다.

이러한 방법은 4-위치에서 탄소원자상에 치환체를 갖는 화합물의 합성에 관한 것이다. 탄소원자를 4-위치에 갖는 파롤리딘은 다음 문헌에 설명된 방법에 따라 합성될 수 있다[참조: J. Org. Chem., 57, 1927, 1992]. 1-위치 및 2-위치에서 전환은 통상적인 방법으로 수행될 수 있다.

반응식 L

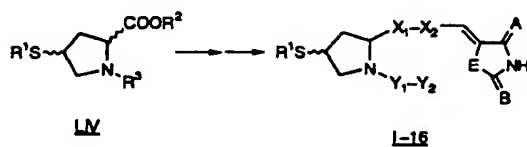


상기 식에서,

R^2 , R^3 , A, B, E, X_1 , X_2 , Y_1 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 4-위치에 치환체를 전혀 갖지 않는 화합물의 합성에 관한 것이다. 목적 화합물은 프롤린이 출발 화합물로서 사용된다는 것을 제외하고는 상기 기술한 바와 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

반응식 M



상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , A, B, E, X_1 , X_2 , Y_1 및 Y_2 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 방법은 반응식 A 및 B1에서 설명한 바에 상응하고, 단 2- 및/또는 4-위치에서 상이한 배열인 화합물 합성에 관한 것이다. 상기에서 수득된 4-위치에서 황 원자를 갖는 화합물은 (2 β ,4 β) 배열이고, 단 반응식 M에 의해 것은 (2 β ,4 α), (2 α ,4 β) 또는 (2 α ,4 α) 배열이다.

모든 출발물질은 일본 특허 공개공보 제 93-294970 호(미국 특허 제 5317016 호)에 공지되어 있다. 각각의 작용기의 전환은 상기 기술한 바와 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 치환체를 다른 위치에 갖는 화합물은 상기 언급한 바와 유사한 반응에 따라 수득가능하다. 화합물이 반응을 간섭할 수 있는 작용기를 함유할 때, 적절한 단계에서는 보호되거나 탈보호될 수 있다.

본 발명은 어떤 특정한 이성질체에도 제한되지 않으며 모든 가능한 이성질체 및 라세미 변형을 포함한다.

본 발명의 화합물(I)은 cPLA₂ 활성의 억제를 통해 프로스타글란딘 E₂의 생성을 억제하는 활성을 가지며, 프로스타글란딘 또는 류코트리엔에 기여할 수 있는 질병의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 기대된다.

치료시 본 발명의 화합물(I)을 사용할 때, 경구 투여 및 정맥내주사 및 경피 투여와 같은 비경구 투여를 위해 통상적인 제형으로 제형될 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐, 과립, 분제, 시럽 등과 같은 경구 투여용 형태; 또는 정맥내, 근육내 또는 피하 주사용 주사 용액 또는 현탁제, 좌약, 또는 연고와 같은 경피 제형과 같은 비경구 투여용 형태로 제형될 수 있다.

상기 제형은 당해 기술분야의 숙련인들에게 공지된 적절한 담체, 부형제, 용매, 및 염기를 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 정제는 활성 성분을 보조 성분과 함께 압축하거나 제형함으로써 제조될 수 있다. 유용한 보조 성분의 예는 결합제(예: 옥수수 녹말), 충전제(예: 락토오스, 미세결정성 셀룰로즈), 붕해제(예: 나트륨 글리콜레이트 전분) 또는 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트)와 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 정제를 적절하게 피복할 수 있다. 시럽, 용액, 또는 현탁액과 같은 액체 제형의 경우, 이는 현탁제(예: 메틸 셀룰로즈), 유화제(예: 레시틴), 방부제 등을 함유할 수 있다. 주사가능한 제형의 경우, 이는 용액 또는 현탁제, 또는 유성 또는 수성 유제의 형태일 수 있고, 이는 현탁액-안정화제 또는 분산제 등을 함유할 수 있다.

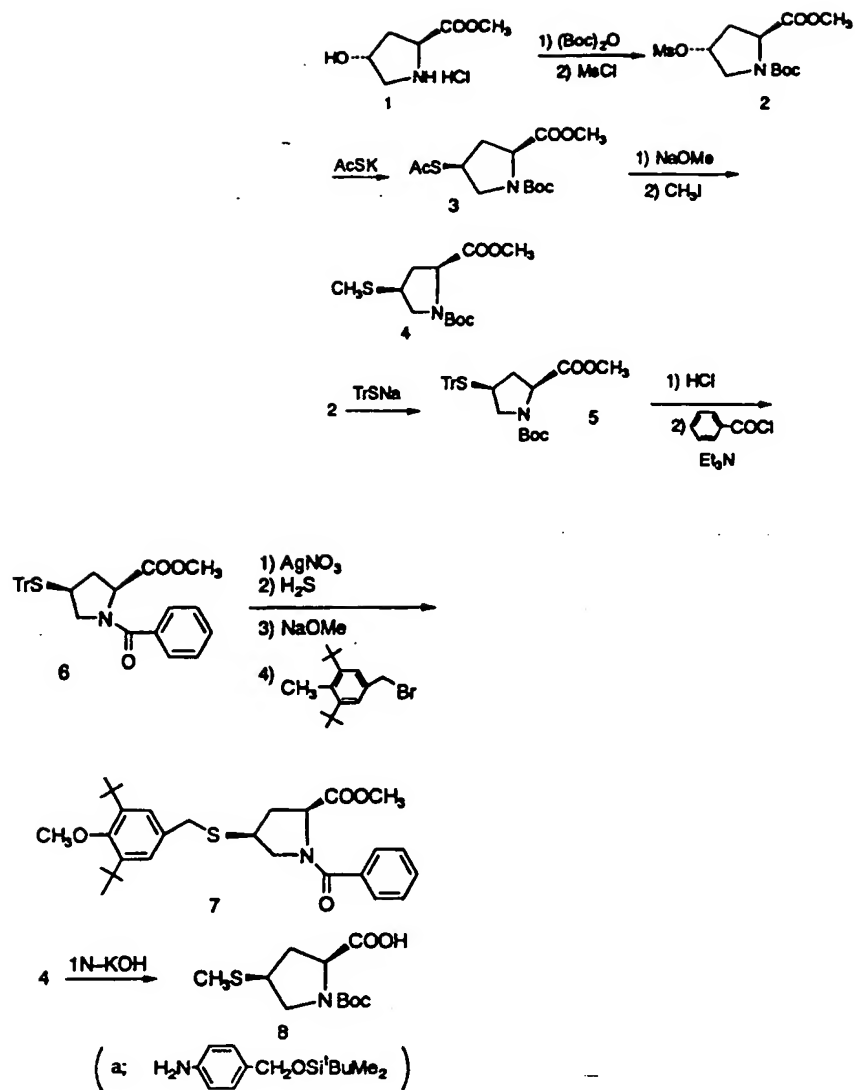
화합물(I)의 적절한 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 체중, 성별 또는 상태, 함께 사용된 약물류(있다면)에 따라 다양하며, 결국에는 의사가 결정해야 한다. 그러나, 경구 투여의 경우에는, 하루 투여량은 일반적으로 약 10 내지 100 mg/체중 kg일 수 있다. 비경구 투여의 경우에는, 하루 투여량은 일반적으로 약 0.1 내지 10 mg, 바람직하게는 약 1 내지 5 mg일 수 있다. 하루 투여량은 한 번 내지 몇 번에 나누어 투여할 수 있다.

실시에

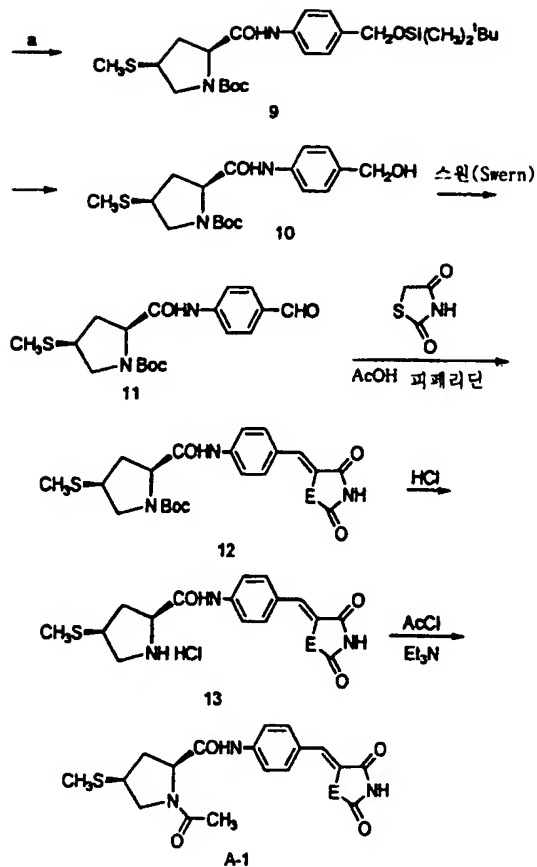
하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명하며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

실시에 1(반응식 Aa 및 반응식 Ab)

반응식 Na



반응식 Nb



(1) 1 → 2

빙냉하에, 메틸렌 클로라이드(450 mL)중의 4-하이드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(45.4 g, 250 mmol)의 용액에 triethylamine(70 mL, 2 × 250 mmol)을 첨가하고, 이어서 di-*t*-부틸 디카보네이트(69 mL, 1.2 × 250 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 2 N HCl, 5% NaHCO₃, H₂O로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공하에 농축하여 목적 생성물(72.6 g)을 오일로서 수득하였다.

생성물을 메틸렌 클로라이드(300 mL)중에서 용해하였다. 용액에 triethylamine(38.3 mL, 1.1 × 250 mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(19.4 mL, 250 mmol)를 빙냉하에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 용액을 2N-HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공하에 농축하여 메틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하여 메실레이트(69.5 g)를 수득하였다. 수율 86%

(2) 2 → 3

디메틸포름아미드(15 mL)중의 메실레이트(5.0 g, 15.46 mmol)의 용액에 칼륨 티오아세테이트(2.12 g, 1.2 × 15.46 mmol)를 첨가하고 90분 동안 60℃에서 가열하였다. 물 속에 부어 넣은 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 H₂O로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(3:1)로 용리한 분획을 수거하여 아세테이트(3.18 g)를 오일로서 수득하였다. 수율 67.8%

원소분석(C₁₃H₂₁NO₅S)

계산치: C, 51.47; H, 6.98; N, 4.62; S, 10.57

실측치: C, 51.24; H, 6.95; N, 4.64; S, 10.54

IR(CHCl₃): 1752, 1695

(3) 3 → 4

톨루엔(74 mL)중의 티오아세테이트(22.38 g, 73.7 mmol)의 용액에 1M-NaOMe/MeOH(74 mL, 73.7 mmol)을 -25℃에서 8분 동안 첨가하였다. 동일한 온도에서 5분 동안 정치한 후, 요오도메탄(9.2 mL, 2 × 73.7 mmol)을 여기에 첨가하고 혼합물을 추가로 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O를 연속적으로 세척하였고 Na₂SO₄상에서 건조하였으며 진공 속에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(3:1)로 용리한 분획을 수거하여 메틸티오 화합물(20.3 g)을 오일로서 수득하였다. 수율 100%

원소분석($C_{12}H_{21}NO_4S$)

계산치: C, 52.34; H, 7.69; N, 5.09; S, 11.64

실측치: C, 52.14; H, 7.61; N, 5.11; S, 11.57

IR($CHCl_3$): 1752, 1695

(4) 2 → 5

테트라하이드로푸란(50 mL)중의 60% 나트륨 하이드라이드(2.9 g, 1.3×55.67 mmol)의 현탁액에 테트라하이드로푸란(10 mL)중의 트리페닐메틸머캅탄(21.5 g, 1.4×55.67 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 빙냉하에 아르곤 분위기에서 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다.

테트라하이드로푸란(60 mL)중의 출발 화합물(18g, 55.67 mmol)의 용액을 빙냉하에 아르곤의 분위기중에 교반하였다. 용액에 선행 제조된 용액을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 물 속으로 부어넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하였다. 헥산/에틸 아세테이트(4:1 내지 1:1)로 용리한 분획을 수거하고 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화하고 목적 화합물(22.4 g)을 수득하였다. 융점, 163 내지 164 °C, 수율 80%

원소분석($C_{30}H_{33}NO_4S$)

계산치: C, 71.54; H, 6.60; N, 2.78; S, 6.37

실측치: C, 71.58; H, 6.66; N, 2.83; S, 6.30

IR($CHCl_3$): 1749, 1690, 1596, 1489, 1446.

NMR($CDCl_3$): 1.34(s,9/2H), 1.39(s,9/2H), 1.66(m,1H), 1.85(m,1/2H), 2.20(m,1/2H), 2.66-2.95(m,2H), 3.17(m,1/2H), 3.47(m,1/2H), 3.68(s,3/2H), 3.70(s,3/2H), 3.98(m,1H), 7.18-7.50(m,15H)

(5) 5 → 6

염화수소 기체(31 g, 17당량)를 무수 메탄올(300 mL) 및 무수 디클로로메탄(150 mL)의 혼합물중에 빙냉하에 출발 화합물(25.5 g, 50.6 mmol)을 함유하는 용액 안으로 기포생성시켰다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 진공중에 농축하였다. 잔사물을 톨루엔으로 플러쉬하고($\times 2$) 하이드로클로라이드를 수득하고, 이를 디클로로메탄(150 mL)에 용해하였다. 용액에 빙냉 및 질소 분위기하에 트리에틸아민(21.3 mL, 3×50.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤조일 클로라이드(6.5 mL, 1.1×50.6 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 용액을 2N-HCl, 5% $NaHCO_3$ 및 H_2O 로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 수거하여 목적 생성물을 정량적으로 발포체로서 수득하였다.

NMR($CDCl_3$): 1.85(m,1H), 2.28(m,1H), 2.52(m,1H), 2.75(m,1H), 3.03(t,J=10.8 Hz,1H), 3.74(s,3H), 4.47(d,d, J=10.0, 7.8 Hz, 1H), 7.00-7.52(m,20H)

(6) 6 → 7

메탄올(300 mL)중의 출발 화합물(26 g, 51.2 mmol)의 용액에 피리딘(10.4 mL, 5×51.2 mmol)을 빙냉하에 첨가하였다. 이어서 메탄올(40 mL) 및 물(40 mL)의 혼합물중에 은 니트레이트(20 g, 2.3×51.2 mmol)를 용액에 10분 동안 첨가하고, 이어서 추가로 10분 동안 교반하였다. 물을 첨가한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄(500 mL)으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시켜 디클로로메탄 중의 은 염 용액을 수득하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

황화수소를 교반하면서 용액 안으로 10분 동안 빙냉하에서 기포생성시켰다. 침적된 은 설파이드를 여과하고 여과액을 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 수거하여 티올 화합물(13.13 g)을 검으로서 수득하였다.

NMR($CDCl_3$): 1.74(d,J=7.5 Hz,1H), 1.97(m,1H), 2.83(m,1H), 3.25(m,1H), 3.57(t,J= 10.0 Hz,1H), 3.79(s,3H), 3.90(m,1H), 4.72(d,d,J=9.2,8.0Hz,1H), 7.34-7.62(m,5H).

디메틸포름아미드(130 mL)중의 생성된 티올 화합물(13.13 g, 49.5 mmol)의 용액을 -50°C에서 냉각하에 아르곤하에 교반하였다. 혼합물에 2.55 M/L 나트륨 메틸레이트/메탄올 용액(18.4 mL, 0.95×49.5 mmol)을 1분 동안 첨가하였다. 3분 후, 디메틸포름아미드(20 mL)중의 3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시벤질 브로마이드(19.6 g, 1.2×49.5 mmol)의 용액을 7분 동안 첨가하였다. 혼합물을 추가로 20분 동안 교반하고, 물 속으로 부어 넣고 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 수거하여 목적 생성물(12.97 g)을 검으로써 수득하였다. 수율 51%. 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석($C_{29}H_{39}NO_4S$ 0.4 C_6H_6)

계산치: C, 71.30; H, 7.88; N, 2.65; S, 6.06

실측치: C, 71.22; H, 7.92; N, 2.77; S, 5.81

IR(CHCl₃): 1749, 1632, 1603, 1578, 1413.

NMR(CDCl₃): 1.35(s,18H), 1.93(m,1H), 2.60(m,1H), 3.08(m,1H), 3.50(m,1H), 3.59(s,3H), 3.66(s,2H), 3.76(s,3H), 4.65(d,d,J=7.8,9.4Hz,1H), 7.09(s,2H), 7.32-7.58(m,5H).

(7) 7 → 8

메탄올(148 mL)중의 에틸 에스테르(20.3 g, 73.7 mmol)의 용액에 1N KOH 148 mL(2 × 73.7 mmol)을 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 속으로 부어 넣고 2N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 에틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하고 카복실산(18.68 g)을 수득하였다. mp. 88-89℃, 수율 96.9%

원소분석(C₁₁H₁₉NO₄S)

계산치: C, 50.56; H, 7.33; N, 5.36; S, 12.27

실측치: C, 50.34; H, 7.28; N, 5.40; S, 12.17

IR(CHCl₃): 1758, 1725, 1695

(8) 8 → 9

메틸렌 클로라이드(190 mL)중의 카복실산(18.55 g, 70.98 mmol)의 용액에 빙냉하에 트리에틸아민(23.7 mL, 2.4 × 70.98 mmol)을 첨가하고 에틸 클로로카보네이트(8.1 mL, 1.2 × 70.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 디에틸포름아미드(20 mL)중의 4-(디에틸-t-부틸실릴옥시메틸)아닐린(20.22 g, 1.2 × 70.98 mmol)의 용액을 첨가한 후, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(4:1 내지 2:1)로 용리한 분획을 수거하여 실릴 에테르(33.57 g)를 발포체로서 수득하였다. 수율 98.4%

(9) 9 → 10

테트라하이드로푸란(340 mL)중의 실릴 에테르(33.57 g, 69.8 mmol)의 용액에 1N 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드(77 mL, 1.1 × 69.8 mmol)을 빙냉하에 첨가하고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 속으로 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드(1:1:0.5)로부터 용리한 분획을 에틸 아세테이트로 수거하였다. 메틸렌 클로라이드/n-헥산으로부터 재결정화하여 알콜(24.21 g)을 수득하였다. 용점: 164.6 내지 165 °C, 수율 94.6%

원소분석(C₁₈H₂₆N₂O₄S)

계산치: C, 58.99; H, 7.15; N, 7.64; S, 8.75

실측치: C, 59.17; H, 7.26; N, 7.53; S, 8.50

IR(CHCl₃): 3610, 3410, 3330, 1690, 1602, 1523.

(10) 10 → 11

메틸렌 클로라이드(100 mL)중의 옥살릴 클로라이드(3.7 mL, 1.5 × 27.29 mmol)의 용액을 -78℃에서 교반하였다. 용액에 메틸렌 클로라이드(58 mL)중의 디에틸 설푸라이드(5.8 mL, 3 × 27.29 mmol)의 용액을 10분 동안 적가하였다. 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하고 메틸렌 클로라이드(100 mL)중의 알콜(10.0 g, 27.29 mmol)의 용액을 5분 동안 첨가하였다. 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(19 mL, 5 × 27.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온까지 30분 동안 데우고, 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 알데히드(9.35 g)를 발포체로서 수득하였다. 수율 94.0%

원소분석(C₁₈H₂₄N₂O₄S 0.2H₂O)

계산치: C, 58.74; H, 6.68; N, 7.61; S, 8.71

실측치: C, 58.62; H, 6.66; N, 7.49; S, 8.82

IR(CHCl₃): 3400, 1695, 1592.

NMR(CDCl₃): 1.48(s,9H), 2.15(s,3H), 7.70(d,J=8.6Hz,2H), 7.85(d,J=8.6Hz,2H), 9.91(s,1H)

(11) 11 → 12

무수 톨루엔(63 mL)중의 알데히드(6.3 g, 17.29 mmol)의 용액에 2,4-티아졸리진디온(2.02 g, 17.29 mmol), 1M 피페리딘/톨루엔(0.86 mL, 0.05 × 17.29 mmol) 및 1M 아세트산/톨루엔(0.86 mL, 0.05 × 17.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반 및 분자체로 탈수하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 에틸에테르를 용액에 첨가하여 용액을 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 알데히드(9.35 g)를 발포체로서 수득하였다. 수율 94.0%

Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 메틸렌 클로라이드/메탄올(10:1)로 용리한 분획을 수거하여 메틸렌 클로라이드/에틸 에테르로부터 재결정화하여 목적 생성물(7.42 g)을 수득하였다. 융점: 216 내지 217℃(분해) 수율 92.5%

원소분석(C₂₁H₂₅N₃O₅S₂)

계산치: C, 54.41; H, 5.44; N, 9.06; S, 13.83

실측치: C, 54.23; H, 5.53; N, 8.91; S, 13.60

IR(뉴줄): 3250, 1742, 1710, 1692, 1670, 1600, 1535

NMR(CDCl₃): 1.49(s, 9H), 2.16(s, 3H)

(12) 12 → 13

메탄올(30 mL) 및 메틸렌 클로라이드(12 mL)중의 출발 화합물(3.0 g, 6.47 mmol)의 현탁액에 10N HCl/MeOH(13 mL, 20 × 6.47 mmol)을 빙냉하에 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전된 결정을 여과하고 에틸 에테르로 세정한 후 하이드로클로라이드를 수득한다(2.514 g). 융점(분해) > 245 °C, 수율 97.2%

원소분석(C₁₆H₁₈N₃O₃S₂Cl 0.3H₂O)

계산치: C, 47.41; H, 4.63; N, 10.37; S, 15.82 Cl: 8.75

실측치: C, 47.38; H, 4.65; N, 10.35; S, 15.65 Cl: 9.15

IR(뉴줄): 3350, 1728, 1690, 1590

NMR(d₆-DMSO): 2.12(s, 3H), 4.52(t, J=8.2Hz, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 2H), 7.78(d, J=8.6Hz, 2H), 7.84(s, 1H)

(13) 13 → A-1

메틸렌 클로라이드(12 mL)중의 출발 화합물(300 mg, 0.75 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.23 mL, 2.2 × 0.75 mmol) 및 이어서 아세트 클로라이드(64 μL, 1.2 × 0.75 mmol)을 빙냉하에 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메틸에틸케톤을 첨가한 후, 반응 용액을 2N HCl 및 H₂O로 일련으로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 메틸렌 클로라이드/메탄올(10:1)로 용리한 분획을 수거하여 아세톤/에틸 에테르로부터 재결정화하여 목적 생성물(261 mg)을 수득하였다. 융점: 143 내지 146℃(분해) 수율 85.8%

원소분석(C₁₈H₁₉N₃O₄S₂ 0.6H₂O)

계산치: C, 51.93; H, 4.89; N, 10.09; S, 15.40

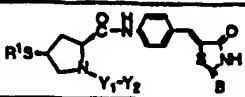
실측치: C, 52.05; H, 5.01; N, 10.05; S, 15.23

IR(뉴줄): 3275, 1740, 1702, 1675, 1590

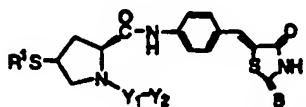


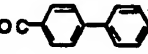



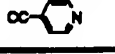






NMR(d₆-DMSO): 1.83(s, 3H×17/100 E 또는 Z), 2.01(s, 3H×83/100 E 또는 Z), 2.10(s, 13H×7/100E 또는 Z), 2.12(s, 3H×83/100E 또는 Z)

각종 화합물을 상응하는 출발물질로부터 상기 실시예에서 설명한 바와 유사한 방식으로 합성하였다. 생성된 화합물의 물리화학적 값을 하기 표 Aa 내지 Ae에 나타낸다.

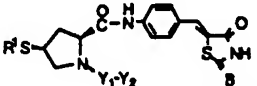
[표 Aa]

					
	- Y₁-Y₂	R¹	B	IR (cm⁻¹)	NMR (CDCl₃, ppm)
A-1	COCH₃	CH₃	O	1740 1702	2.01(s, CH₃) 2.12(s, CH₃) 4-DMF0
-2	OC-C₆H₅	H₂C-C₆H₅	S	1705 1588	3.81(s, CH₂) 7.50(s, CH=) 4-DMF0
-3	.	.	O	1748 1708 1588	3.74(s, CH₂) 7.52(s, CH=)
-4	.	H₂C-C₆H₄(Bu)₂	O	1748 1705 1587 CHCl₃	1.35(s, Bu) 3.62(s, CH₂) 7.62(s, CH=)
-5	.	H₂C-C₁₀H₇	O	1738 1704 1595	3.88(s, CH₂) 7.60(s, CH=)
-6	.	H₂C-C₆H₄-C₆H₅	O	1735 1695 1673	3.78(s, CH₂) 7.58(s, CH=)
-7	.	H₂C-C₆H₄-CF₃	O	1738 1704 1590	3.79(s, CH₂) 7.62(s, CH=)
-8	.	H₂O-C₆H₄-CF₃ F₃C	O	1738 1704 1590	3.78(s, CH₂) 7.63(s, CH=)
-9	.	H₂O-C₆H₄(OCH₃)₃	O	1738 1704 1591	3.77(s, CH₂x2) 3.81(s, CH) 7.62(s, CH=)
-10	.	H₂O-C₆H₄(CH₃)₃	O	1738 1703 1587	2.21(s, CH) 2.32(s, CH₂x2) 7.68(s, CH=)
-11	.	H₂C-C₆H₄(CH₃)₃	O	1738 1704 1580	1.51(s, CH₂) 1.58(s, CH₂) 1.66(s, CH=)
-12	.	HC(C₆H₅)₂	O	1738 1704 1582	5.19(s, CH) 7.63(s, CH=)
-13	COH	H₂O-C₆H₅	S	1705 1656 1587	3.81(s, CH₂) 7.68(s, CH=) 8.21(s, CHO)
-14	COCH₃	.	S	1710 1686 1580	1.98(s, CH) 3.80(s, CH₂) 7.68(s, CH=) 4-DMF0
-15	OC-C₆H₄-CF₃	CH₃	S	1700 1616 1584	2.15(s, CH) 7.43(s, CH=)

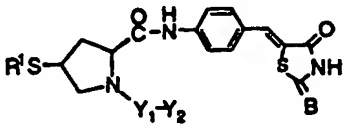
[표 Ab]

					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR($\bar{\nu}$ cm ⁻¹)	NMR(d-DMSO ppm)
A-16	COO ^t Bu		S	1730 1688 1672	1.27(d, CH ₃) 1.30(d, CH ₃) 1.49(s, Bu) CDCl ₃
-17	•		S	1720 1690 1668	1.47(s, Bu) 3.79(s, -CH ₂ -) CDCl ₃
-18	H.HCl	•	S	1720 1684 1580	3.87(s, -CH ₂ -) 7.61(s, -CH=)
-19	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃	S	1715 1702 1592	2.14(s, CH ₃ ×1/5) 2.47(s, CH ₂ ×4/5) CD ₂ CO
-20		•	O	1738 1695 1594	2.09(s, CH ₃)
-21	•	•	S	1701 1585	2.09(s, CH ₃)
-22		•	S		2.13(s, CH ₃) 7.47(s, -CH=)
-23			S	1694 1630 1574 KBr	3.62(s, -CH ₂ -×25/100) 3.68(s, -CH ₂ -×15/100)
-24		•	S	1704 1625 1568 KBr	3.80(s, -CH ₂ -×4/5) 3.68(s, -CH ₂ -×1/5)
-25		CH ₃	O	1745 1710 1695	2.09(s, CH ₃ ×1/5) 2.12(s, CH ₃ ×4/5) 7.72(s, -CH=)
-26	•	•	S	1700 1585	2.13(s, CH ₃) 3.71(s, -CH ₂ -)
-27	•		S	1705 1632 1585	1.23(d, CH ₃) 1.24(d, CH ₃)
-28			S	1702 1647 1585	3.67(s, -CH ₂ -) CDCl ₃
-29		•	S	1699 1586	3.66(s, -CH ₂ -) 7.58(s, -CH=)
-30		•	S	1709 1584	3.80(s, -CH ₂ -) 7.57(s, -CH=)

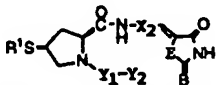
[丑 Ac]

					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR($\frac{1}{\text{cm}^{-1}}$)	NMR(d-DMSO ppm)
A-31			S	1710 1588	0.90(t,CH ₃) 3.66(s,-CH ₂ -) 7.56(s,-CH=)
-32		.	S	1705 1588	2.70(s,CH ₃ ×2) 3.67(s,-CH ₂ -) 7.54(s,-CH=)
-33		.	S	1705 1585	1.32(d,CH ₃) 1.36(d,CH ₃) 3.79(s,-CH ₂ -) <i>cdcl₃</i>
-34		CH ₃	S	1710 1688	2.05(s,CH ₃) 7.57(s,-CH=)
-35	.	.	O		2.05(s,CH ₃) 7.74(s,-CH=)
-36			S	1695 1688	3.79(s,-CH ₂ -) 7.54(s,-CH=) <i>cdcl₃</i>
-37		.	S	1703 1580 KBr	2.14(s,CH ₃) 3.80(s,-CH ₂ -) 7.59(s,-CH=)
-38		.	S	1700 1589 <i>KBr</i>	2.15(s,CH ₃) 3.73(s,-CH ₂ -) 7.59(s,-CH=)
-39		.	S	1702 1592 <i>KBr</i>	1.33(s,tBu) 7.60(s,-CH=)
-40		CH ₃	O	1740 1702 1588	2.13(s,-CH ₂ -) 7.80(s,-CH=) <i>cdcl₃</i>
-41	.		S	1711 1580	3.74(s,-CH ₂ -) 8.05(s,-CH=) <i>cdcl₃</i>
-42		.	O	1741 1702 1593	3.69(s,-CH ₂ -) 7.77(s,-CH=) <i>cdcl₃</i>
-43	.	.	S	1701 1591 <i>KBr</i>	3.76(s,-CH ₂ -) <i>cdcl₃</i>
-44	.	CH ₃	O	1742 1700 1595	2.07(s,CH ₃) 7.75(s,-CH=) <i>cd₃co</i>
-45	.	.	S	1722 1695 1592	2.07(s,CH ₃) 7.77(s,-CH=) <i>cd₃co</i>
-46	.		O	1741 1702 1592	3.66(s,-CH ₂ -) 3.88(s,-CH ₃) 3.82(s,CH ₃ ×2)

[표 Ad]

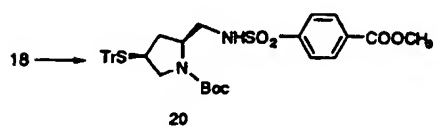
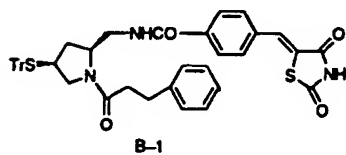
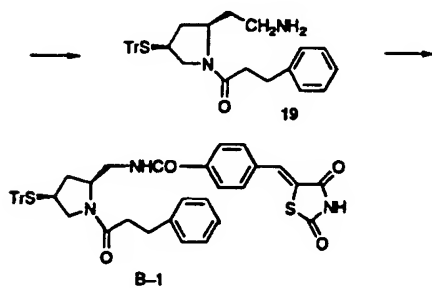
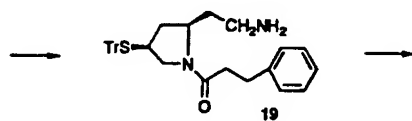
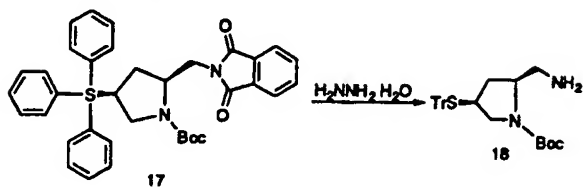
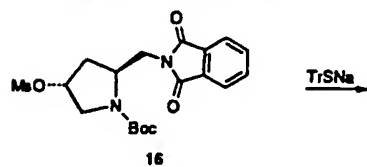
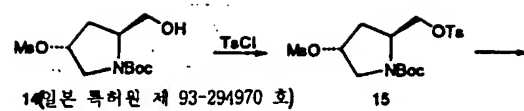
					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR(KBr cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
A-47		CH ₃	S	1701 1592	2.05(s, CH ₃) 7.62(s, -CH=)
-48	•		S	1700 1592	3.67(s, -CH ₂ -) 7.62(s, -CH=)
-49		CH ₃	S		2.06(s, CH ₃) 3.08(s, -CH ₂ -) 7.74(s, -CH=)
-50		CH ₃	O	1742 1700	2.04(s, CH ₃)
-51			S	1706 1581	3.64(s, -CH ₂ -) 7.60(s, -CH=) d-DMSO
-52		•	S	1700 1586	2.80(s, CH ₃ x 2) d-DMSO
-53		•	S	1702 1581	3.88(s, -CH ₂ -) 4.79(AB-d, 1H) 4.86(AB-d, 1H) d-DMSO
-54		•	S	1709 1578	3.71(s, -CH ₂ -) 7.58(s, -CH=)
-55		•	S	1703 1591	3.82(s, -CH ₂ -) 7.59(s, -CH=) d-DMSO
-56			S	1703	3.68(s, -CH ₂ -)

[Ⅱ Ae]

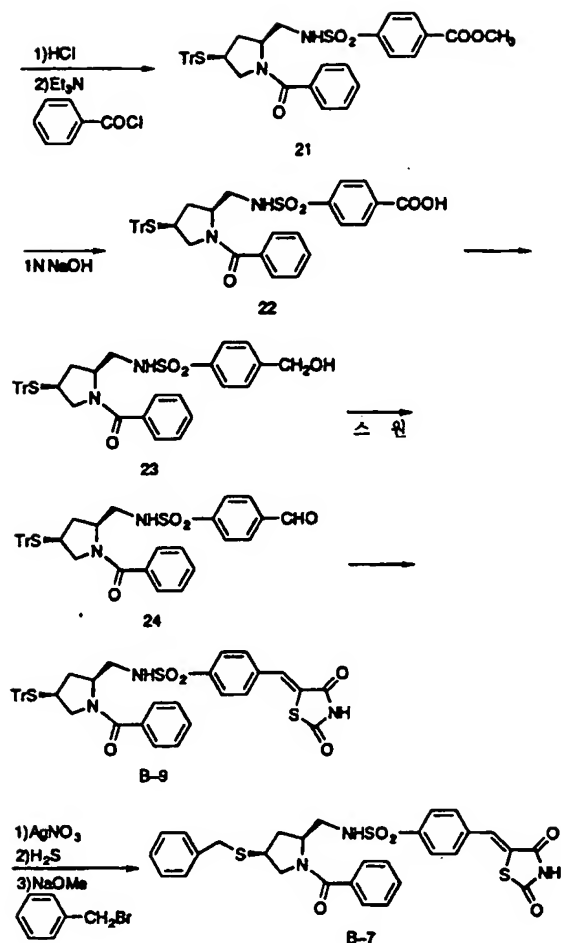
							
	Y ¹ -Y ²	R ¹	X ₂	B	E	IR(뉴콤 cm ⁻¹)	NMR(DMSO ppm)
A-57				S	S	1719 1694 1591	3.78(s, -CH ₂ -) 10.40(s, NH)
-58		•	•	S	S	1703 1584	3.77(s, -CH ₂ -) 10.41(s, NH)
-59		•	•	S	S	1686 1568	2.20(s, CH ₃) 2.48(s, CH ₃) 3.80(s, -CH ₂ -) 7.59(s, -CH=)
-60		•		S	S	1711 1600 1537	3.75(s, -CH ₂ -) 8.41(s, -CH= x 1/2) 8.45(s, -CH= x 1/2) CDCl ₃
-61	•	•	•	S	O	1749 1714 1619	3.77(s, -CH ₂ -) 8.35(s, -CH=) CDCl ₃
-62				S	O	1753 1665 1594	1.41(s, -CH ₂ -) 8.42(s, NH) CDCl ₃
-63		•	•	S	O	1752 1672 1594	8.70(s, NH) 10.30(s, NH)

실시에 2(반응식 B1a 및 반응식 B1b)

반응식 Oa



반응식 Ob



(1) 14 → 15

메틸렌 클로라이드(170 mL)중의 출발 화합물(44.38 g, 150 mmol)의 용액에 트리에틸아민(25 mL, 1.2 × 150 mmol), p-톨루엔설폰일 클로라이드(28.6 g, 150 mmol) 및 디에틸아미노피리딘(0.91 g, 0.05 × 150 mmol)을 병냉하에 첨가하였다. 방배 실온에서 교반한 후, 반응 용액을 1N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 토실 화합물(43.4 g)을 검으로서 수득하였다. 수율 64.4% 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석(C₁₈H₂₇NO₈S₂O 0.4C₆H₆)

계산치: C, 50.96; H, 6.16; N, 2.91; S, 13.34

실측치: C, 50.88; H, 6.21; N, 3.11; S, 13.31

IR(CHCl₃): 1760, 1692, 1600

NMR(CDCl₃): 1.41(s, 9H), 2.45(s, 3H), 3.03(s, 3H), 5.19(br-s, 1H)

(2) 15 → 16

디메틸포름아미드(300 mL)중의 출발 화합물(43.4 g, 96.5 mmol)의 용액에 칼륨 프탈이미드(19.7 g)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 교반하고, 물 속으로 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 H₂O로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 목적 생성물(27.16 g)을 발포체로서 수득하였다. 수율 66.3% 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석(C₁₈H₂₄N₂O₇S 0.1C₆H₆)

계산치: C, 54.46; H, 5.74; N, 6.48; S, 7.42

실측치: C, 54.75; H, 5.71; N, 6.08; S, 7.61

IR(CHCl₃): 1775, 1718, 1694

NMR(CDCl₃): 1.20-1.50(m, 9H), 3.02(s, 3H), 5.23(m, 1H)

(3) 16 → 17

무수 테트라하이드로푸란(100 mL)중의 60% 나트륨 하이드라이드(3.3 g, 1.3 × 64 mmol)의 현탁액에 무수 테트라하이드로푸란(100 mL)중의 트리페닐메틸머캅탄(24.8 g, 1.4 × 64 mmol) 용액을 10분에 걸쳐 교반 하면서 빙냉하에 질소 분위기에서 첨가하였다. 용액을 추가로 10분 동안 교반하고 무수 테트라하이드로푸란(100 mL)중의 출발 화합물(27.16 g, 64 mmol)의 용액에 빙냉하에 첨가하였다. 방새 실온에서 교반한 후, 혼합물을 물 속으로 부어넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조 시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하고 목적 생성물(30.22 g)을 발포체로서 수득하였다. 수율 74.0% 소 정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석(C₃₇H₃₆N₂O₄S 0.3 C₆H₆)

계산치: C, 74.18; H, 6.06; N, 4.46; S, 5.10

실측치: C, 74.18; H, 6.15; N, 4.33; S, 5.18

IR(CHCl₃): 1775, 1715, 1685.

(4) 17 → 18

메틸렌 클로라이드(50 mL) 및 메탄올(300 mL)중의 출발 화합물(30.22 g, 50 mmol)의 용액에 하이드라진 하 이드레이트(4.85 mL, 2 × 50 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 65℃에서 가열하고 메틸렌 클로라이 드를 증류하여 날렸다. 냉각 후, 메틸렌 클로라이드(300 mL)를 혼합물에 첨가하고 침전된 결정을 여과하였 다. 여과액을 H₂O로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크 로마토그래피로 도입하고 메틸렌 클로라이드/메탄올(10:1)로 용리한 분획을 수거하여 아민(23.7 g)을 발포 체로서 수득하였다. 수율 100%.

(5) 19 → B-1

디메틸포름아미드(20 mL)중의 4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)벤조산(1.08 g, 1.1 × 3.95 mmol) 의 현탁액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(833 mg, 1.1 × 3.95 mmol) 및 이어서 1-하이드록시벤조트리아졸(534 mg, 3.95 mmol)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 실온에 서 교반하였다. 디메틸포름아미드(6 mL)중의 출발 화합물(2 g, 3.95 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 방새 교 반하였다. 반응 혼합물을 물 속으로 부어넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 물로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하였다. 헥산/에틸 아세테이트/디클로로메탄(1:2:0.58)으로 용리한 분 획을 수거하고 디클로로메탄/에틸 에테르로부터 재결정화하여 목적 생성물(1.675 g)을 수득하였다. 융점(분 해) 164-165℃, 수율 57%

원소분석(C₄₄H₃₉N₃O₄S₂ 1.1 CH₂Cl₂)

계산치: C, 65.15; H, 5.00; N, 5.05

실측치: C, 65.25; H, 5.07; N, 5.13

IR(CHCl₃): 3388, 1752, 1709, 1658, 1618, 1524, 1423

NMR(CDCl₃): 1.65(m,1H), 1.90(m,1H), 2.40-2.80(m,5H), 2.90(t,J=5Hz,2H), 3.28(m,1H), 3.60(m,1H), 4.20(m,1H), 6.90-7.55(m,24H), 7.90(s,1H), 9.04(s,1H)

(6) 18 → 20

메틸렌 클로라이드(170 mL)중의 아민(8 g, 16.85 mmol)의 용액에 트리에틸아민(3.5 mL, 1.5 × 16.85 mmol) 및 메틸 p-클로로설포닐벤조에이트(4.74 g, 1.2 × 16.85 mmol)를 첨가하고 혼합물을 방새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 2N HCl 및 H₂O로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔 사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 에틸 아세테이트/메탄올(4:1)로 용리한 분획을 수거하여 메틸 에스테르(10.18 g)를 발포체로서 수득하였다. 수율 97.0%

원소분석(C₃₇H₄ON₂O₆S₂)

계산치: C, 66.05; H, 5.99; N, 4.16; S, 9.53

실측치: C, 65.98; H, 5.99; N, 4.16; S, 9.36

IR(CHCl₃): 1728, 1673, 1598

(7) 20 → 21

메탄올(150 mL) 및 메틸렌 클로라이드(10 mL)중의 메틸 에스테르(10.18 g, 15.12 mmol)의 용액에 염산(27 g)을 빙냉하에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 실온에서 정치하고 진공에서 농축하였다. 잔사물에 톨루엔 을 첨가하고 진공에서 농축하고 이 절차를 2회 반복하였다. 메틸렌 클로라이드(150 mL)중의 잔사물의 용액 에 트리에틸아민(6.3 mL, 3 × 15.12 mmol)를 첨가한 후, 벤조일 클로라이드(1.93 mL, 1.1 × 15.12 mmol) 을 빙냉하에 첨가하였다. 실온에서 방새 교반한 후, 반응 혼합물을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으 로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 목적 생성물(9.9 g)을 발포체로서 수득하였

다. 수율 96.7%. 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석($C_{39}H_{36}N_2O_5S_2$ 0.2 C_6H_6)

계산치: C, 69.73; H, 5.41; N, 4.05; S, 9.26

실측치: C, 69.72; H, 5.55; N, 4.14; S, 8.90

IR($CHCl_3$): 3202, 1728, 1614, 1577

NMR($CDCl_3$): 3.95(s, $-COOCH_3$), 4.10(m, 1H)

(8) 21 → 22

메탄올(100 mL)중의 출발 화합물(메틸 에스테르)(9.4 g, 13.9 mmol)의 용액에 1N KOH(28 mL, 213.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 7시간 동안 50℃에서 데웠다. 반응 용액을 2N HCl로 메틸 아세테이트의 존재 하에 산성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고 진공에서 농축하여 카복실산(9.2 g)을 발포체로서 수득하였다. 수율 99.9%. 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석($C_{38}H_{34}N_2O_5S_2$ 0.6 C_6H_6 , 0.5 H_2O)

계산치: C, 69.01; H, 5.36; N, 3.98; S, 9.12

실측치: C, 69.11; H, 5.44; N, 4.01; S, 8.87

IR($CHCl_3$): 2500-3500br, 1703, 1601, 1571

(9) 22 → 23

무수 테트라하이드로푸란(90 mL)중의 출발 화합물(카복실산)(8.56 g, 13.57 mmol)의 용액에 트리에틸아민(2 mL, 1.1×13.57 mmol)을 첨가하고 이어서 에틸 클로로카보네이트(1.42 mL, 1×13.57 mmol)을 병냉하에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 동일한 온도에서 교반하고 병냉하에 물(30 mL) 속의 나트륨 보로하이드라이드(1.28 g, 2.5×13.57 mmol)의 현탁액에 부어 넣는다. 혼합물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하고 2N HCl을 함유하는 물과 에틸 아세테이트의 혼합물 안으로 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:2)로 용리한 분획을 수거하여 알콜(7.70 g)을 발포체로서 수득하였다. 수율 87.5% 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석($C_{38}H_{36}N_2S_2O_4$ 0.5 H_2O)

계산치: C, 71.59; H, 5.71; N, 4.07; S, 9.32

실측치: C, 71.44; H, 5.78; N, 3.96; S, 9.02

IR($CHCl_3$): 3610, 3380, 1616, 1576

NMR($CDCl_3$): 1.54-2.05(m, 3H), 2.30-2.79(m, 3H), 2.90-3.03(m, 1H), 3.20-3.30(m, 1H), 4.09(m, 1H), 4.72(s, 방향족- CH_2 -), 6.00(br, 1H), 6.90-7.54(m, 22H), 7.76(d, J=8.5Hz, 2H)

(10) 23 → 24

질소 분위기하에, 메틸렌 클로라이드(40 mL)중의 옥살릴 클로라이드(1.35 mL, 1.3×11.87 mmol)의 용액에 메틸렌 클로라이드(5mL)중의 디에틸 설펍사이드(2.2 mL, 2.6×11.86 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분 동안 교반하면서 첨가하였다. 15분 동안 동일한 온도에서 교반한 후, 메틸렌 클로라이드(20 mL)중의 출발 화합물(7.70 g, 11.87 mmol)의 용액을 여기에 5분 동안 첨가하였다. 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하고 트리에틸아민(8.24 mL, 5×11.87 mmol)을 여기에 첨가하였다. 반응 용액을 실온까지 서서히 데우고 2N HCl, 5% $NaHCO_3$ 및 H_2O 로 연속적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 알데히드(6.21 g)을 발포체로서 수득하였다. 수율 80.9% 소정량을 벤젠으로부터 동결건조시키고 원소분석에 도입하였다.

원소분석($C_{38}H_{34}N_2O_4S_2$ 0.6 C_6H_6 0.3 H_2O)

계산치: C, 71.47; H, 5.51; N, 4.01; S, 9.17

실측치: C, 71.26; H, 5.44; N, 4.23; S, 8.90

IR($CHCl_3$): 3381, 1709, 1616, 1577

NMR($CDCl_3$): 1.60(m, 1H), 2.00(m, 1H), 2.33-2.78(m, 3H), 2.98(m, 1H), 3.35(m, 1H), 4.12(m, 1H), 6.58(m, 1H), 6.92-7.57(m, 20H), 7.90-8.00(m, 2H), 10.02(s, 1H)

(11) 24 → B-9

화합물(B-9)을 크노베나겔 반응에 따라 실시예 1에서 설명한 바와 유사한 방식, 즉 화합물(11)로부터 화합물(12)를 제조하기 위한 (11) 방식으로 제조하였다.

수율 65.7%

원소분석($C_{41}H_{35}N_3S_3O_5 \cdot 0.3H_2O$)

계산치: C, 65.54; H, 4.78; N, 5.59; S, 12.80

실측치: C, 65.61; H, 4.92; N, 5.59; S, 12.59

IR($CHCl_3$): 3388, 1754, 1710, 1609, 1574

NMR($CDCl_3$): 1.56(m,1H), 2.00(m,1H), 2.35-2.84(m,3H), 3.04(m,1H), 3.36(m,1H), 4.12(m,1H), 6.10(m,1H), 6.90-7.58(m,22H), 7.71(s,1H), 7.89(d, J=8Hz, 2H), 9.47(s,1H)

실시에 3(반응식 B: B-9 → B-7)

메탄올(7 mL) 및 테트라하이드로푸란(2 mL)중의 트리틸티오 유도체(600 mg, 0.8 mmol)의 용액에 피리딘(0.16 mL, 2.5×0.8 mmol)을 첨가하고 혼합물을 빙냉하에 교반하였다. 메탄올(1 mL) 및 물(1 mL) 중의 은 니트레이트(313 mg, 2.3×0.8 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과하고 메탄올 및 에틸 에테르로 연속적으로 세정하였다. 황화수소 기체를 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중의 생성된 은 염의 현탁액 안으로 빙냉하에 10분 동안 기포생성시켰다. 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하고 하이플로 수퍼-셀™ (Hyflo Super-Cel™)을 통해 여과하여 은 염을 제거하였다. 여과액을 진공중에 농축시켜 티올을 발포체로서 수득하였다. 메틸렌 클로라이드중의 티올 용액(7 mL)에 빙냉중에 메탄올중의 1N 나트륨 메톡사이드 용액(1.52 mL, 1.9×0.8 mmol)를 첨가하고, 5분 후에 벤질 브로마이드(143 μ L, 1.5×0.8 mmol)를 첨가하였다. 30분 교반한 후, 혼합물을 분배를 위해 2N HCl을 함유하는 물/메틸에틸케톤 안으로 부어넣었다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 메틸렌 클로라이드/메탄올(25:1)로 용리한 분획을 수거하여 아세톤/헥산으로부터 재결정화하여 목적 생성물(289 mg)을 수득하였다. 융점 212-214 °C

원소분석($C_{29}H_{27}N_3O_5S_3$)

계산치: C, 58.67; H, 4.58; N, 7.08; S, 16.20

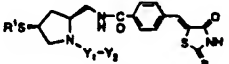
실측치: C, 58.57; H, 4.63; N, 7.00; S, 16.00

IR(뉴줄): 3300, 1764, 1705, 1588, 1560, 1455

NMR(d-DMSO): 3.73(s,2H), 4.15(m,1H), 7.80(s,1H).

실시에 2 및 3에 기술한 바와 유사한 방식으로 제조된 화합물을 하기 표 B1a, 표 B1b에 나타낸다.

[표 B1a]

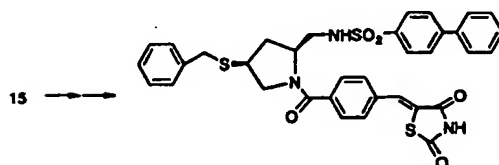
					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR($CHCl_3$, cm^{-1})	NMR($CDCl_3$, ppm)
B-1			O	1753 1709 1638	2.91(t, CH ₂ -) 7.89(s, CH ₃ -)
-2			O	1731 1709 1648 1579	1.34(s, 3H, CH ₃ -) 3.62(s, CH ₂ -) 3.67(s, CH ₂ -)
-3			O	1781 1709 1648 1667	1.42(s, 3H, CH ₃ -) 4.88(s, CH ₂ -)
-4			O	1781 1710 1611	5.17(s, CH ₂ -) 7.78(s, CH ₃ -)
-5			S	1722 1656 1632 1579	5.88(s, CH ₂ -)
-6	.		S	1708 1638 1569	5.77(s, CH ₂ -) d-DMSO

[표 B1b]

	Y_1-Y_2	R^1	IR (기종 cm^{-1})	NMR(CDCl_3 , ppm)
B-7		$\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	1764 1705 1588	3.74(s, $-\text{CH}_2-$) d-DMSO
-8	.	$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	1748 1708 1605	5.35(s, $-\text{CH}-$)
-9	.	$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	1754 1710 1574	7.71(s, $-\text{CH}-$)

실시에 4(반응식 B2)

반응식 P



B-10

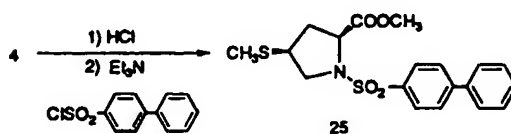
실시에 2에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조된 화합물을 하기 표 B2에 나타낸다.

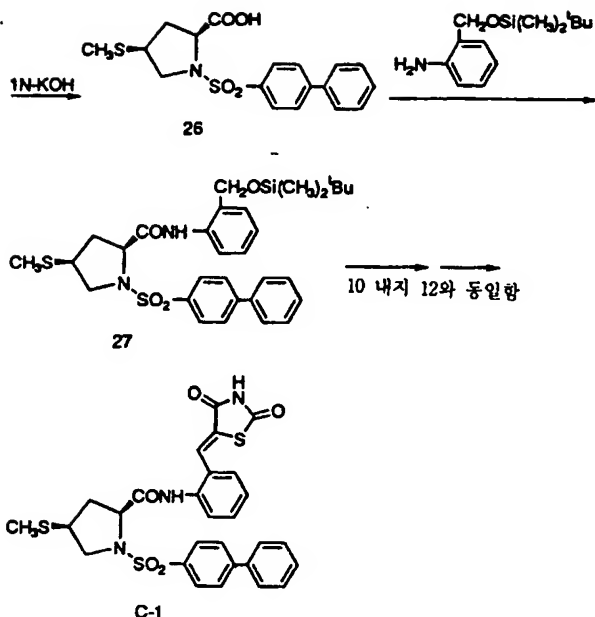
[표 B2]

		IR (기종 cm^{-1})	NMR(CDCl_3 , ppm)
B-10		1752 1708 1592	3.70(s, $-\text{CH}_2-$) 4.27(m, 1H) 7.77(s, $-\text{CH}-$)
11		1745 1708 1617	3.85(m, 1H) 4.48(m, 1H) 5.14(s, $-\text{CH}-$)

실시에 5(반응식 C)

반응식 Q





(1) 4 → 25

에틸 아세테이트(15 mL)중의 출발 화합물(메틸 에스테르)(7.53 g, 27.35 mmol)의 용액에 4N HCl(34.2 mL, 5 × 27.35 mmol)을 빙냉하에 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 염화수소 기체를 감압하에 제거한 후, 에틸 에테르 및 헥산을 첨가하였다. 침전된 결정을 여과하고 에틸 에테르를 세정하여 하이드로클로라이드(5.42 g)를 수득하였다. 메틸렌 클로라이드(40 mL)중의 하이드로클로라이드(2.0 g, 9.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(4 mL, 3 × 9.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 빙냉하에 p-페닐벤젠설포닐 클로라이드(3.73 g, 1.1 × 9.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 수거하여 벤젠/헥산으로부터 재결정화하여 목적 생성물(3.64 g)을 수득하였다. 융점: 95.5 내지 97.5℃, 수율 98.9%

원소분석(C₁₉H₂₁NO₄S₂)

계산치: C, 58.29; H, 5.41; N, 3.58; S, 16.38

실측치: C, 58.24; H, 5.43; N, 3.57; S, 16.40

IR(뉴졸): 1735, 1697, 1594, 1562, 1480, 1460, 1439

NMR(CDCl₃): 2.03(m,1H), 2.08(s,3H), 2.54(m,1H), 3.02(m,1H), 3.27(d.d,J=8.6, 10.6Hz,1H), 3.74(s,3H), 3.90(d.d, J=7.2, 10.6Hz,1H), 4.47(t,J=7.8Hz,1H), 7.40 - 7.55(m,3H), 7.57-7.66(m,2H), 7.70-7.79(m,2H), 7.92-8.01(m,1H).

(2) 25 → 26

메탄올(20 mL) 및 디에틸 설펡사이드(10 mL)중의 메틸 에스테르(3.64 g, 9.3 mmol)의 혼합물에 1N KOH(19 mL, 2 × 9.3 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분배를 위해 에틸 아세테이트의 존재하에 2N HCl로 산성화하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 카복실산을 정량적으로 수득하였다.

(3) 26 → 27

무수 테트라하이드로푸란(5 mL)중의 출발 화합물(755 mg, 2 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.42 mL, 3 mmol)을 첨가하고 이어서 무수 테트라하이드로푸란(1 mL)중의 이소부틸 클로로카보네이트(328 mg, 2.4 mmol)을 빙냉하에 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 2-t-부틸디메틸실릴옥시메틸아닐린(950 mg, 4mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 물 속으로 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속적으로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공중에 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고 헥산/에틸 아세테이트(4:1)로 용리한 분획을 수거하여 목적 생성물(1 g)을 수득하였다. 수율 84.2%

원소분석(C₃₁H₄₀N₂O₄S₂Si)

계산치: C, 62.38; H, 6.75; N, 4.69; S, 10.74

실측치: C, 62.29; H, 6.68; N, 4.74; S, 10.75

IR(CHCl₃): 3332, 1678, 1591, 1525, 1453, 1358, 1164, 1133.

NMR(CDCl₃): 0.11(s,3H), 0.17(s,3H), 0.94(s,9H), 2.06(s,3H), 2.15-2.43(m,2H), 2.87(m,1H), 3.52(d.d,J=11.6,6.6Hz,1H), 3.85(d.d,J=11.6, 7.0Hz,1H), 4.24(d.d,J=8.2,6.4Hz,1H).

4.74(d, J=13.0Hz, 1H), 4.97(d, J=13.0Hz, 1H), 7.05-8.05(m, 13H), 9.48(brs, 1H).

목적, 화합물(C-1)을 실시예 1에서 기술한 바와 유사한 방식, 즉 (10) 및 (12)으로 수득하였다. 유사한 방식으로 제조된 화합물(C-1) 및 그 밖의 화합물을 하기 표 Ca 및 표 Cb에 나타낸다.

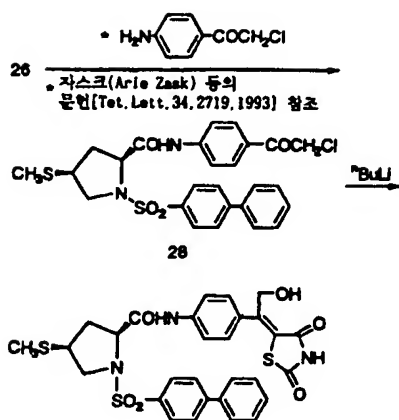
[H Ca]

		$\text{IR}(\text{KBr cm}^{-1})$	$\text{NMR}(\text{CDCl}_3 \text{ ppm})$
C-1		1745 1704 1596	2.11(s, CH ₃)
-2		1743 1704 1609 1542	1.55(s, ^t Bu) 2.09(s, CH ₃) 7.80(s, -CH=)
-3		1742 1701 1609 1544	2.05(s, CH ₃)

[H Cb]

		IR (cm ⁻¹)	NMR (CDCl ₃ , ppm)
4		1751 1705 1612 1572	3.92(s, -CH ₃) 5.30(s, -CH<)
5		1741 1709 1613 1573	3.66(s, -CH ₃) 5.29(s, -CH<) 7.80(s, -CH=)
6		1742 1703 1610 1571	5.55(s, -CH=) DMSO

실시예 6(반응식 D)



D-1

1) 26→28

메틸렌 클로라이드(35mL)중 출발 화합물(3.5g, 9.3mmol)의 용액에 트리에틸아민(2.85mL, 9.3mmol) 및 이소부틸 클로로카보네이트(1.33mL, 1.1×9.3mmol)를 방냉하에 첨가하고, 이 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디메틸포름아미드(10mL)중의 4-아미노-2-클로로아세트페논(1.74g, 1.1×9.3mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 용액을 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 용액에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 이 용액을 2N HCl, 5% NaHCO₃ 및 H₂O로 연속 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 모으고, 아세톤/에틸 에테르로부터 재결정화하여, 목적 생성물(2.185g)을 수득하였다(용점 131-134℃, 수율 44.4%).

원소분석(C₂₆H₂₅N₂O₄S₂Cl)

계산치: C, 59.03; H, 4.76; N, 5.29; S, 12.12; Cl, 6.70.

실측치: C, 58.99; H, 4.83; N, 5.27; S, 12.11; Cl, 6.61.

IR(뉴졸): 3358, 1707, 1693, 1595, 1560, 1521, 1480, 1459.

NMR(CDCl₃): 2.07(s, 3H), 2.20(m, 1H), 2.43(m, 1H), 3.07(m, 1H), 3.65(m, 1H), 4.23(d.d, J=6, 8Hz, 1H), 4.70(s, 3H), 7.40-8.00(m, 13H), 9.02(s, 1H).

(2) 28→D-1

무수 테트라하이드로푸란(24mL)중 2,4-디아졸리딘디온(470mg, 4mmol)의 용액에 헥산중의 1.62M n-부틸리튬의 용액(4.94mL, 2×4mmol)을 아르곤 분위기하에 -78℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 무수 테트라하이드로푸란(8mL)중 출발 화합물(2.12g, 5mmol)의 용액을 -78℃에서 3분에 걸쳐 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 분배를 위해 2N HCl을 함유하는 물/메틸렌 클로라이드에 부어 넣고, 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 메틸렌 클로라이드/에틸 아세테이트(3:1)로 용리한 분획을 모으고, 메틸렌 클로라이드/에틸 에테르로 분쇄하여, 목적 생성물(408mg)을 수득하였다(수율 16.7%).

원소분석(C₂₉H₂₇N₃S₃O₆ 0.2(C₂H₅)₂O)

계산치: C, 57.31; H, 4.68; N, 6.73; S, 15.40.

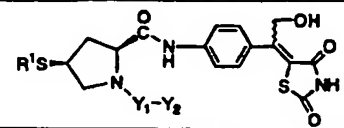
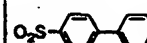

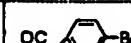
실측치: C, 57.11; H, 4.58; N, 6.64; S, 15.14.

IR(뉴졸): 3460, 3336, 1736, 1696, 1594, 1560, 1523, 1479.

NMR(CDCl₃): 2.03(s, 3/2H), 2.05(s, 3/2H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.93(m, 1H), 3.30-3.57(m, 2H), 3.71(m, 1H), 4.23(t, J=7Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 7.16(d, J=8.6Hz, 2H), 7.40-7.65(m, 7H), 7.78(d, J=8.6Hz, 2H), 7.93(d, J=8.6Hz, 2H), 8.94(s, 1H), 9.09(s, 1H).

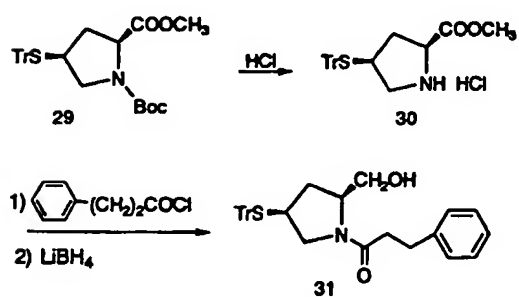
상기와 유사한 방식으로 제조한 화합물을 하기 표 D에 나타내었다.

[표 D]

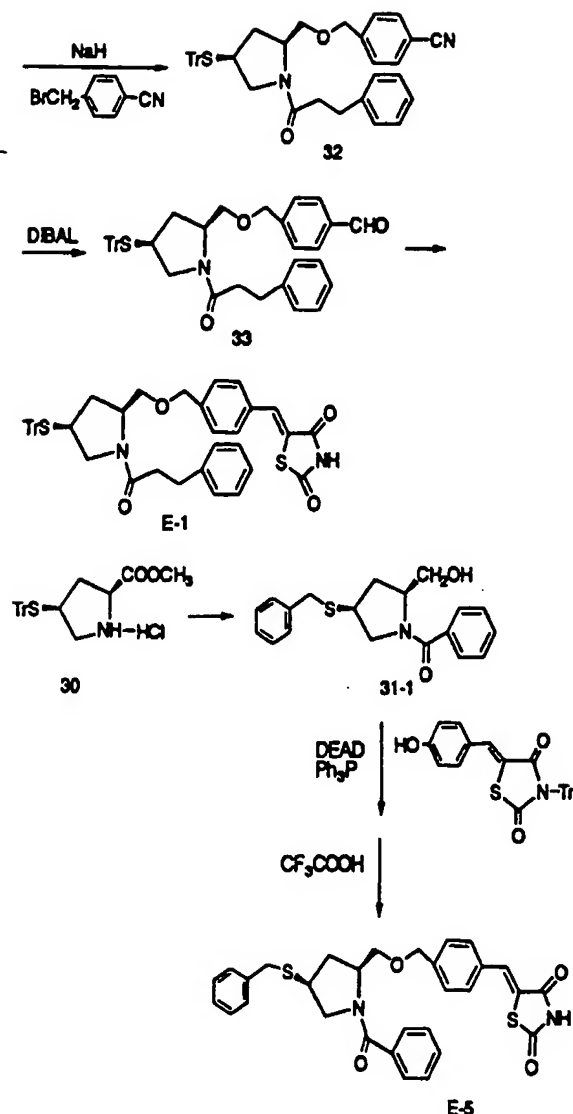
				
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	IR (cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃) ppm
D-1		CH ₃	1738 1686 1594	2.08(s, CH ₃) 4.82(d, -CH ₂ -)
-2	.		1734 1693 1593	3.68(s, -CH ₂ -) 4.81(d, -CH ₂ -)
-3		.	1734 1690 1630 1599	3.57(s, -CH ₂ - 1/2) 3.73(d, -CH ₂ - 1/2) 4.75(d, -CH ₂ -)

실시에 7(반응식 E1)

반응식 Sa



반응식 Sb



(1) 29→30

질소 분위기하에, 메탄올(12mL) 및 디클로로메탄(30mL)중 일본 특허 공개공보 제 93-294970 호(미국 특허 제 5317016 호)에 기술된 화합물(29)(5.036 g, 10 mmol)의 용액에 3.66M HCl/MeOH(55mL, 0.2mol)를 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉장기에 63시간 동안 정치한 후, 진공에서 농축하고, 무수 톨루엔과 함께 공비 증류하여 건조시켰다. 목적 생성물을 정량적으로 수득하였다.

NMR(CDCl₃): 1.78-1.93(1H,m), 2.05-2.30(1H,m), 3.02(3H,m), 3.70(3H,s), 4.18(1H,bs), 7.18-7.45(15H,m), 8.78(1H,bs), 10.88(1H,bs).

(2) 30→31

질소 분위기하에, 무수 디클로로메탄(20mL)중 상기 수득한 하이드로클로라이드(30)(4.78g, 10.885mmol)의 용액에 TEA(트리에틸아민)(3.6mL, 26mmol)에 이어 3-페닐프로피오닐 클로라이드(1.94mL, 13mmol)를 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 얼음-물에 부어 넣고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 톨루엔/에틸 아세테이트로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(5.27g)을 수득하였다(수율 90.6%).

NMR(CDCl₃): 1.66-1.82(1H, m), 2.22-2.37(3H, m), 2.51-2.56(1H, m), 2.73-2.99(4H, m), 3.70(3H, s), 4.16(1H, t, J=8.6Hz), 7.18-7.46(20H, m).

생성된 에스테르(5.27g, 9.84mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(33mL)에 용해시켰다. 질소 분위기하에, 이 용액에 리튬 보로하이드라이드(321mg, 14.8mmol)를 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 염화암모늄을 함유하는 얼음-물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 톨루엔/에틸 아세테이트로 용리한 분획을 모으고, 에틸 아세테이트/헥산으로 정제하여, 목적 생성물 E-5(5.27g, 9.84mmol)를 수득하였다(수율 90.6%).

실측치: C, 78.06; H, 6.68; N, 2.79; S, 6.19.

IR(CHCl₃): 3328, 1616.

NMR(CDCl₃): 1.25-1.42(1H, m), 2.12-2.26(3H, m), 2.35-2.86(5H, m), 3.40-3.62(2H, m), 3.85-3.99(1H, m), 7.14-7.46(20H, m).

(3) 31→32

질소 분위기하에, 무수 테트라하이드로푸란(3mL)중 상기에서 수득한 출발 화합물(254mg, 0.5mL)의 용액에 나트륨 하이드라이드(60%, 30mg, 0.75mmol)을 교반하면서 -70℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 -70℃로 냉각한 후, α-브로모-p-톨루이트릴(147mg, 0.75mmol)을 교반하면서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 추가의 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다.

생성된 잔사물을 에테르/펜탄으로부터 결정화하여 생성물(195mg, 용점 83-85℃)을 수득하였다. 모액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트로 용리함)에 도입하고, 에테르/펜탄으로부터 결정화하여, 목적 생성물(61mg)을 수득하였다(수율 82%).

IR(CHCl₃): 2224, 1630.

NMR(CDCl₃): 1.84-2.00(1H, m), 2.11-2.27(2H, m), 2.31-2.39(2H, m), 2.55-2.82(4H, m), 3.54-3.69(2H, m), 4.00-4.12(1H, m), 4.50(2H, s), 7.15-7.63(20H, m).

(4) 32→33

상기 제조한 출발 화합물(32)(480mg, 0.771mmol)을 무수 톨루엔(3mL)에 용해시켰다. 질소 분위기하에, 이 용액에 hexanone 1M 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(1.62mL, 1.62mmol)의 용액을 교반하면서 빙냉하에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 50℃에서 데우면서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음-물(1N HCl 3.3mL을 함유함, pH 4-5)에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트로 용리함)에 도입하여, 목적 생성물(106mg, 22%, 분말)을 수득하였다.

IR(CHCl₃): 1697, 1626, 1609.

NMR(CDCl₃): 1.53-1.63(1H, m), 1.86-2.03(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.28-2.63(1H, m), 2.50-2.95(5H, m), 3.54-3.70(2H, m), 4.05(1H, bs), 4.54(2H, s), 7.10-7.50(22H, m), 7.82-7.87(2H, m), 10.00(1H, s).

(5) 33→E-1

무수 톨루엔(2.6mL)중 상기에서 수득한 출발 화합물(33)(95mg, 0.152mmol)의 용액에 톨루엔중 0.1M 피페리딘 용액(119μL, 0.0119mmol), 톨루엔중 0.1M 아세트산 용액(119μL, 0.0119mmol) 및 2,4-디아졸리딘디온(27mg, 0.228mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 14시간 동안 가열하여 환류시키고, 얼음-물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트로 용리함)를 행하여, 목적 생성물(65mg, 발포체, 59%)을 수득하였다.

IR(CHCl₃): 3386, 2858, 2756, 1742, 1702, 1619, 1604.

NMR(CDCl₃): 1.86-2.02(1H, m), 2.13-2.91(8H, m), 3.53-3.70(2H, m), 4.03-4.15(1H, m), 4.50(2H, s), 7.13-7.47(24H, m), 7.76(1H, s), 9.51(1H, s).

(6) 31-1→E-5

THF(5mL)중 상기 실시예 1에 기술한 방법에 따라 제조한 화합물(31-1)(98mg, 0.3mmol) 및 화합물(31-2)(175mg, 0.38mmol)과 트리페닐포스핀(88mg, 0.33mmol)의 용액에 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD)(50μL, 0.32mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 방배 교반하였다. 진공에서 증류하여 용매를 제거하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트(10:1)로 용리)에 도입하여 에테르(56mg, 24%)를 수득하였다.

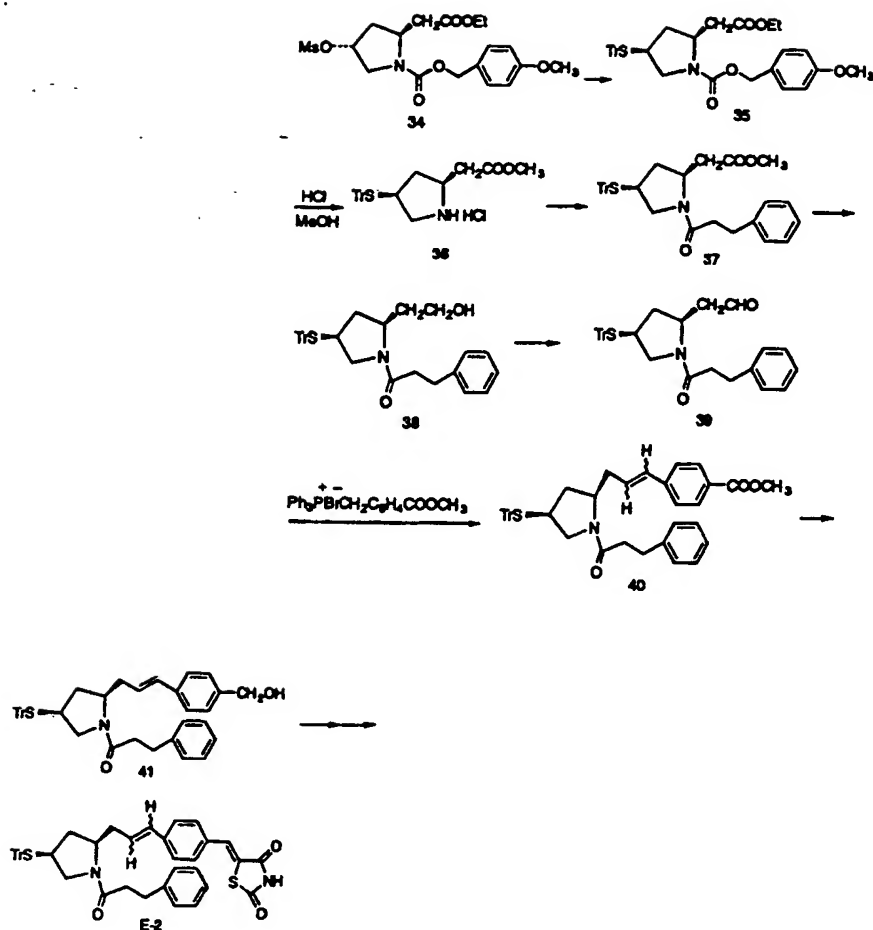
디클로로메탄(2mL)중 에테르의 용액에 트리플루오로아세트산(0.1mL, 1.3mmol)을 빙냉하에 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하여 잔사물을 얻고, 이에 예비 박층 크로마토그래피(디클로로메탄/에틸 아세테이트(3:1)로 전개시킴)를 행하여, 목적 생성물(30mg, 78%)을 수득하였다.

IR(KBr): 1739, 1700, 1596, 1509.

NMR(CDCl₃): 1.95-2.18(1H,m), 2.40-2.59(1H,m), 2.90-3.10(1H,m), 3.20-3.55(2H,m), 3.72(2H,s), 4.25-4.65(3H,m), 7.00-7.50(14H,m), 7.56(1H,s), 8.55-8.75(1H,bs).

실시예 8(반응식 E2)

반응식 T



(1) 34→35

질소 분위기하에, 무수 테트라하이드로푸란(26mL)중 나트륨 하이드라이드(1.129g, 60%, 28.2mmol)의 현탁액에 테트라하이드로푸란(26mL)중 트리페닐메틸머캅탄(8.4g, 30.4mmol)의 용액을 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 테트라하이드로푸란(26mL)중 출발 화합물(34)(9.02g, 21.72mmol)의 용액을 첨가한 후, 이 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 얼음-물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트로 용리함)에 도입하여, 화합물(35)(8.44g, 65%)을 수득하였다.

NMR(CDCl₃): 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.48-1.65(1H,m), 2.37(2H, q, J=7.0Hz), 2.68-3.25(4H,m), 3.78-3.96(1H,m), 3.84(3H,s), 4.05-4.15(2H,m), 4.84-5.08(2H,m), 6.80-6.95(2H,m), 7.20-7.45(17H,m).

(2) 35→36

화합물(30)의 합성에 사용한 것과 유사한 방식으로 화합물(35)(5.861g, 9.84mmol)을 처리하여 화합물(36)을 정량적인 수율로 제조하였다. 생성된 화합물(36)을 무수 톨루엔과 함께 공비 증류하여 건조시킨 후, 화합물(37)의 합성에 사용하였다.

(3) 36→37

화합물(31)의 합성 방식과 정확하게 동일한 방식으로 상기에서 잔사물로서 수득된 화합물(36)(9.84mmol)을 처리하여, 화합물(37)을 수율 97%로 수득하였다.

IR(CHCl₃): 1731, 1631.

NMR(CDCl₃): 1.52-1.68(1H,m), 2.10-3.08(10H,m), 3.65(3H,s), 4.07-4.1(1H,m), 7.12-7.47(20H,m).

(4) 37→38

화합물(31)의 합성 방식과 정확하게 동일한 방식으로 처리하여 상기에서 수득한 발포성 화합물(37)(1.774g, 3.23mmol)을 환원시켜, 화합물(38)을 수율 55%로 수득하였다.

IR(CHCl₃): 3396, 1616.

NMR(CDCl₃): 1.43-1.58(2H, m), 1.64-1.86(1H, m), 2.13-2.21(2H, m), 2.39-2.59(2H, m), 2.67-2.83(4H, m), 2.93(1H, bs), 3.24-3.51(2H, m), 4.23(1H, bs), 7.12-7.45(20H, m).

(5) 38→39

질소 분위기하에, 무수 디클로로메탄(1.2mL)중 디메틸 설펑사이드(371μL, 5.23mmol)의 용액에 디클로로메

탄(3.6mL)중 옥살릴 클로라이드(227 μ L, 2.6mmol)의 용액을 교반하면서 -45℃에서 냉각하에 첨가하였다. 이 혼합물을 -45℃에서 45분 동안 교반하였다. 디클로로메탄(1.2mL)중 출발 화합물(38)(961mg, 1.84mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가한 후, 이 반응 혼합물을 동일한 온도에서 45분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디클로로메탄(1.2mL)중 트리에틸아민(1.28mL, 9.2mmol)의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 방재 정치하였다. 이 반응 용액을 묽은 염산으로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트로 용리함)에 도입하여, 목적 화합물(690mg)을 수득하였다(수율 72%).

IR(CHCl₃): 1718, 1629.

NMR(CDCl₃): 1.41-1.61(2H,m), 2.12-2.20(2H,m), 2.32-2.82(6H,m), 2.95-3.07(1H,m), 4.06-4.20(1H,m), 7.13-7.49(20H,m), 9.69(1H,s).

(6) 39→40

질소 분위기하에, 상기 에탄올(7mL)중에 수득한 출발 화합물(312mg, 0.6mmol)의 용액에 별개로 제조한 메틸 4-(브로모트리페닐포스포늄메틸)벤조에이트(442mg, 0.9mmol) 및 트리에틸아민(251 μ L, 1.8mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 이 혼합물을 14시간 동안 가열하여 환류시켰다. 이 반응 용액을 얼음-물에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트로 용리함)에 도입하여, E- 및 Z-화합물의 혼합물로서 목적 생성물(269mg)을 수득하였다(수율 69%).

IR(CHCl₃): 1713, 1628.

NMR(CDCl₃): 1.40-1.69(1H,m), 2.11-3.00(10H,m), 3.91(3H,s), 3.90-4.0(1H,m), 5.51-5.64 및 6.07-6.22 및 6.40-6.55(2H, m, E형과 Z형의 혼합물), 7.15-7.19(22H,m), 7.96-8.02(2H,m).

(7) 40→41

화합물(27,34)의 합성 방식과 정확하게 동일한 방식으로 상기에서 제조한 출발 화합물(40)(239mg, 0.367mmol)을 환원시켜, E- 및 Z-화합물의 혼합물로서 목적 생성물(41)(158mg)을 수득하였다(수율 69%).

IR(CHCl₃): 3596, 3408, 1626.

NMR(CDCl₃): 1.44-1.65(1H,m), 2.09-2.95(10H,m), 3.89-4.03(1H,m), 4.67(2H,s), 5.39-5.53 및 5.94-6.10 및 6.36-6.52(2H, m, E형과 Z형의 혼합물), 7.11-7.44(24H,m).

그 다음, 실시예 1에 기술한 것과 유사한 방식으로 생성된 화합물(41)을 처리하여 목적 화합물(E-2)를 수득하였다.

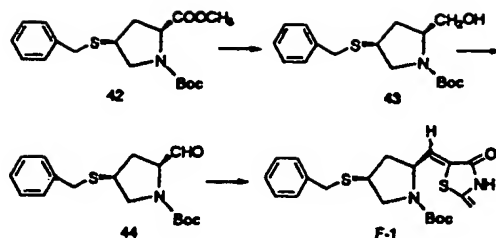
실시예 7 및 8에 기술한 것과 유사한 방식으로 수득된 화합물을 하기 표 E에 나타내었다.

[표 E]

		IR(cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
E-1		1742 1702 1619 1604 CH ₃ O ₂	4.50p, -CH ₂ - 7.76p, -CH ₂ -
-2		1743 1703 1622 1600 CH ₃ O ₂	5.60p, -CH ₂ - 6.48d, -CH ₂ - 7.72p, -CH ₂ -
-3		1740 1701 1619 1601 뉴클	7.76p, -CH ₂ -
-4		1740 1700 1620 1600 뉴클	5.13p, -CH ₂ - 7.76p, -CH ₂ -
-5		1738 1700 1598 뉴클	3.72p, -CH ₂ - 7.56p, -CH ₂ -

실시예 9(반응식 F)

반응식 U



(1) 42→43

무수 테트라하이드로푸란(20mL)중 메틸 에스테르(632mg, 1.80mmol)의 용액에 리튬 보로하이드라이드(59 mg, 1.5×1.8mmol)를 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액에 빙냉하에 메탄올(0.5mL)에 이어 얼음-물(50mL)을 첨가하였다. 이 반응 용액을 10% HCl로 pH 2로 조정한 후, 반응 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 모아, 알콜(578mg)을 수득하였다(수율 99.3%).

NMR(CDCl₃): 1.44(s,9H), 2.30(m,1H), 3.01(m,1H), 3.63(m,3H), 3.76(s,2H), 3.90(m,1H), 4.80(br. s, 1H), 7.31(m,5H).

(2) 43→44

디메틸 설파옥사이드(2mL)중 알콜(1.08g)의 용액에 빙냉하에 트리ethyl아민(1.5mL)에 이어 디메틸 설파옥사이드(15mL)중 삼산화 황-피리딘 착화합물(1.63g)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 분배를 위해 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 모아, 알데히드(607mg)를 수득하였다(수율 56.3%). 그 다음, 출발 화합물을 회수하였다(33.4%).

원소분석(C₁₇H₂₃NO₃S 0.2H₂O)

계산치: C, 62.82; H, 7.26; N, 4.31; S, 9.86

실측치: C, 62.99; H, 7.33; N, 4.34; S, 9.81.

IR(필름): 1732, 1696, 1394, 1255, 1163, 1117.

NMR(CDCl₃): 1.44(s,9×5/8H), 1.47(s,9×3/8H), 2.12(m,1H), 2.37(m,1H), 3.18(m,1H), 3.29(m,3/8H), 3.42(d, d, J=4.2, 11.7Hz, 5/8H), 3.56-3.77(m,3H), 4.03(m,5/8H), 4.14(m,3/8H), 7.22-7.37(m,5H), 9.61(d, J=2.1Hz, 5/8H), 9.66(d, J=1.5Hz, 3/8H).

(3) 44→F-1

톨루엔(25mL)중 알데히드(570mg), 로다닌(240mg), 1M 아세트산(톨루엔중, 0.1mL) 및 1M 피페리딘(톨루엔중, 0.1mL)의 혼합물을 3시간 동안 가열하여 환류시키고, 감압하에 증류하여 용매를 제거하였다. 생성된 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(597mg)을 수득하였다(수율 77.1%).

원소분석(C₂₀H₂₄N₂O₃S₃ 0.4H₂O)

계산치: C, 54.13; H, 5.63; N, 6.31; S, 21.67

실측치: C, 54.17; H, 5.56; N, 6.36; S, 21.77.

IR(KBr): 3439, 1728, 1699, 1631, 1392, 1207.

NMR(CDCl₃): 1.30-1.55(m,9H), 1.71(m,1/2H), 1.95(m,1/2H), 2.10(m,1/2), 2.48(m,1/2H), 2.98-3.34(m,2H), 4.40-4.00(m,1H), 3.75(s,1/2H), 3.76(s,1/2H), 4.30-4.80(m,1H), 6.76(d, J=5.4Hz, 1/2H), 6.89(d, J=6.1Hz, 1/2H), 7.31(m,5H), 9.60(br. s,1H).

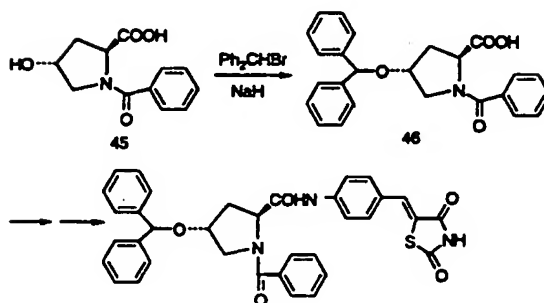
상기 실시예 9에 기술한 것과 유사한 방식으로 수득한 화합물을 하기 표 F에 나타내었다.

[표 F]

	Y ₁ -Y ₂	IR(KBr cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
F-1	COO ^t Bu	1728 1699 1631	3.75(s, -CH ₂ -, X1/2) 3.76(s, -CH ₂ -, X1/2) 6.76(s, -CH=, X1/2) 6.89(s, -CH=, X1/2)
-2		1727 1630	3.64(s, -CH ₂ -, X1/2) 3.66(s, -CH ₂ -, X1/2) 4.29(s, -CH=, X1/2) 4.43(s, -CH=, X1/2)

실시에 10(반응식 G)

반응식 V



G-9

(1) 45→46

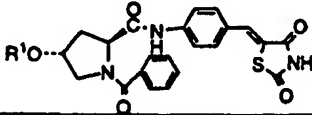
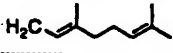
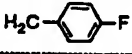
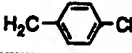
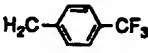
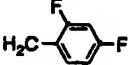
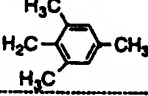
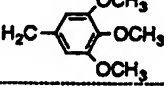
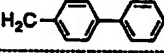
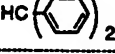
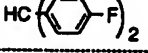
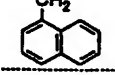
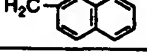
질소 분위기하에, 디메틸포름아미드(23mL)중 출발 화합물(5.34g, 22.7mmol)의 용액에 브로모디페닐메탄(6.73g, 1.2×22.7mmol)에 이어 60% 나트륨 하이드라이드(1.81g, 2×22.7mmol)를 빙냉 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 반응 혼합물을 에틸 에테르로 세척하였다. 수성층을 분배를 위해 에틸 아세테이트의 존재하에 2N HCl로 산성화하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 메틸렌 클로라이드/메탄올(25:1)로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(3.97g)을 수득하였다(수율 43.6%).

NMR(CDCl₃): 2.46(d.d, J=5.0, 8.4Hz, 2H), 3.58(d.d, J=11.8, 4.0Hz, 1H), 3.71(d, J=12.6Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.96(t, J=8.4Hz, 1H), 5.30(s, 1H), 7.13-7.54(m, 15H).

실시에 1에 기술한 것과 유사한 방식으로 상기 생성물을 처리하여 목적 화합물(G-9)을 수득하였다.

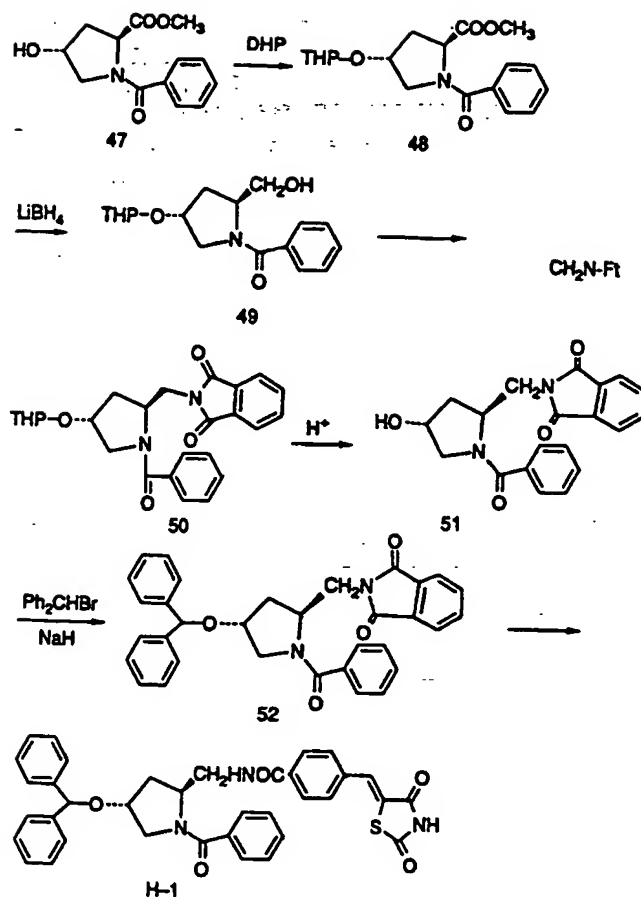
상기 실시에 10에 기술한 것과 유사한 방식으로 수득한 화합물을 하기 표 G에 나타내었다.

[표 G]

			
	R'	IR(CHCl ₃ , cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ , ppm)
G-1		1739 1705 1615	1.58(s, CH ₃) 1.59(s, CH ₃) 1.66(s, CH ₃)
-2		1739 1704 1615	4.32(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-3		1738 1693 1608	4.35(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-4		1748 1706 1615	4.47(d, 1H) 4.60(d, 1H)
-5		1739 1704 1620	4.38(d, 1H) 4.47(d, 1H)
-6		1747 1705 1614	2.20(s, CH ₃) 2.24(s, CH ₃ ×2) 4.33(d, 1H) 4.46(d, 1H)
-7		1747 1705 1614	3.81(s, CH ₃) 3.82(s, CH ₃ ×2) 4.33(d, 1H) 4.42(d, 1H)
-8		1745 1704 1589	4.39(d, 1H) 4.49(d, 1H)
-9		1748 1706 1601	5.34(s, 1H)
-10		1748 1705 1600	5.28(s, 1H) 6.90(d, 1H) 6.99(d, 1H)
-11		1745 1704 1589	4.80(d, 1H) 4.89(d, 1H)
-12		1742 1703 1618	4.48(d, 1H) 4.56(d, 1H)

실시에 11(반응식 H)

반응식 W



(1) 47→48

메틸렌 클로라이드(80mL)중 메틸 에스테르(20g, 80.2mmol)의 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(8mL, 1.1×80.2mmol) 및 p-톨루엔설폰산(0.3g)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 트리에틸아민(0.2g)을 첨가한 후, 혼합물을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(1:2)로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물을 검으로서 정량적으로 수득하였다.

NMR(CDCl_3): 1.35–1.90(m, 6H), 2.14(m, 1H), 2.46(m, 1H), 3.30–3.90(m, 4H), 3.79(s, 3H), 4.36–4.87(m, 3H), 7.35–7.90(m, 5H).

(2) 48→49

무수 테트라하이드로푸란(120mL)중 에스테르의 용액에 리튬 보로하이드라이드(2.62g, 1.5×80.2mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 에탄올 및 2N HCl을 빙냉하에 첨가하였다(pH=약 5). 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 5% NaHCO_3 및 H_2O 로 연속 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 에틸 아세테이트로 용리한 분획을 모아, 검으로서 알데히드(22.86g)를 수득하였다(수율 93.3%). 일부를 벤젠으로부터 동결건조시켜 원소 분석을 행하였다.

원소분석($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 0.1 C_6H_6)

계산치: C, 67.50; H, 7.60; N, 4.47

실측치: C, 67.73; H, 7.69; N, 4.29.

IR(CHCl_3): 3351br, 1610, 1602, 1574.

NMR(CDCl_3): 1.30–1.88(m, 7H), 2.30(m, 1H), 2.70(m, 1H), 3.26–3.90(m, 6H), 4.26(m, 1H), 4.43–4.70(m, 2H), 7.35–7.58(m, 5H).

(3) 49→50

질소 분위기하에, 무수 테트라하이드로푸란(150mL)중 트리페닐포스핀(24.13g, 1.2×74.7mmol)의 용액에 -78℃에서 15분에 걸쳐 무수 테트라하이드로푸란(120mL)중 디이소프로필 아조디카복실레이트(16.9mL, 1.15×74.7mmol)의 용액을 첨가하였다. 그 다음, 이 혼합물에 -53℃에서 15분에 걸쳐 무수 테트라하이드로푸란(250mL)중 프탈이미드(12.64g, 1.15×74.7mmol)의 용액을 첨가하였다. 그 다음, 무수 테트라하이드로푸란(150mL)중 출발 화합물(22.8g, 74.7mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 1시

간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응 용액을 진공에서 농축하고, 톨루엔으로 플러쉬하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물을 오일로써 정량적으로 수득하였다.

원소분석($C_{25}H_{26}N_2O_5$)

계산치: C, 69.11; H, 6.03; N, 6.45

실측치: C, 69.36; H, 6.19; N, 6.44.

IR($CHCl_3$): 1774, 1715, 1629, 1578.

(4) 50→51

앞서 제조한 메탄올(150mL)중 출발 화합물의 용액에 물(3mL) 및 p-톨루엔설폰산(1.42g, 0.1×74.7 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 트리에틸아민(1mL)을 첨가한 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사물에 물을 첨가하고, 이어서 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 모으고, 메틸렌 클로라이드/에틸 에테르로부터 재결정화하여, 목적 생성물(22.94g)을 수득하였다(용점 180–181°C, 화합물(47)로부터의 수율 87.8%).

원소분석($C_{20}H_{18}N_2O_4$)

계산치: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00

실측치: C, 68.30; H, 5.34; N, 7.95.

IR(뉴줄): 3472, 1774, 1712, 1610, 1578.

NMR($CHCl_3$): 1.60–2.30(m, 3H), 3.39(d, $J=10$ Hz, 1H), 3.60(d, $J=10$, 4Hz, 1H), 3.95(d, $J=6$ Hz, 2H), 4.30(s, 1H), 5.08(m, 1H), 7.27–7.45(m, 5H), 7.60–7.88(m, 4H).

(5) 51→52

디메틸포름아미드(20mL)중 출발 화합물(4g, 11.4mmol)의 용액에 60% 나트륨 하이드라이드(457mg, 11.4mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 빙냉하에 5분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 브로모디페닐메탄(2.96g, 1.05×11.4 mmol)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, 65°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 분배를 위해 물/에틸 아세테이트에 부었다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(1.857g)을 발포체로서 수득하였다(수율 31.5%).

원소분석($C_{33}H_{28}N_2O_4$)

계산치: C, 76.72; H, 5.46; N, 5.42

실측치: C, 76.76; H, 5.64; N, 5.22.

IR($CHCl_3$): 1774, 1725, 1630, 1603, 1427.

NMR($CDCl_3$): 1.88(m, 1H), 2.34(m, 1H), 3.50(d, $J=4$ Hz, 2H), 3.93(m, 2H), 4.08(m, 1H), 5.04(m, 1H), 5.18(s, 1H), 7.05–7.40(m, 15H), 7.60–7.87(m, 4H).

(6) 52→H-1

화합물(17)로부터 화합물(18)을 제조하기 위한 실시예 2에 기술한 것과 유사한 방식으로 출발 화합물(1.8g, 3.48mmol)을 처리하여 아민을 수득하였다. 디메틸포름아미드(10mL)중 4-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일리덴메틸)벤조산(1.04g, 1.2×3.48 mmol)의 현탁액에 수용성 카보디이미드 하이드로클로라이드(0.8g, 1.2×3.48 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.56g, 1.2×3.48 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 디메틸포름아미드(5mL)에 아민을 첨가한 후, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 이 반응 용액을 물에 부어 넣고, 메틸에틸케톤으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 에틸 아세테이트로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(879mg)을 발포체로서 수득하였다(수율 40.9%).

원소분석($C_{36}H_{31}N_3O_5S \cdot 0.3H_2O$)

계산치: C, 69.39; H, 5.11; N, 6.74; S, 5.15

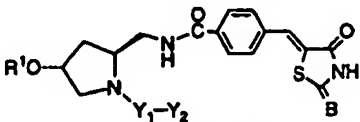
실측치: C, 69.43; H, 5.14; N, 6.58; S, 4.94.

IR($CHCl_3$): 3390, 3323, 1750, 1709, 1650, 1610, 1533, 1498.

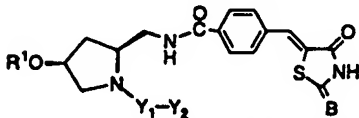
NMR($CDCl_3$): 1.84(m, 1H), 2.53(m, 1H), 3.35–3.95(m, 4H), 4.10(m, 1H), 4.82(m, 1H), 5.24(s, 1H), 7.10–7.55(m, 18H), 7.74(s, 1H), 7.94(d, $J=8$ Hz, 2H), 8.76(m, 1H).

상기 기술한 것과 유사한 방식으로 제조한 화합물은 하기 표 1에 나타내었다.

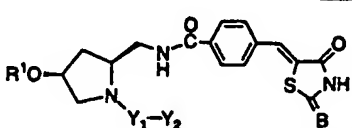
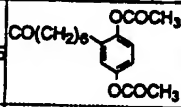
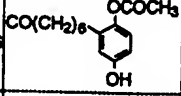
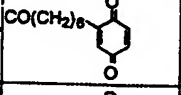
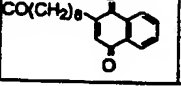
[표 Ha]

					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR(나중 cm ⁻¹)	NMR(d-DMSO ppm)
H-1			O	1750 1709 1650 CHCl ₃	5.24(s, -CH<) 7.74(s, -CH=x3/4) 7.80(s, -CH=x1/4) CDCl ₃
-2			O	1748 1707 1654	4.35(ABd, 1H) 4.41(ABd, 1H) 4.52(ABd, 1H) 4.55(ABd, 1H)
-3		.	O	1749 1707 1655 KBr 1619	2.31(s, CH ₃) 4.54(s, -CH ₂ -) 7.84(s, -CH=)
-4		CH ₃	O	1748 1707 1654 KBr 1612	2.67(s, CH ₃) 4.04(s, -CH ₂ -) 7.71(s, -CH=)
-5	.		O	1749 1709 1658 1620 KBr	3.94(s, -CH ₂ -) 4.02(ABd, 1H) 4.13(ABd, 1H) 7.84(s, -CH=)
-6	COO ^t Bu	.	O	1743 1724 1665 1625	
-7	.	.	S	1733 1716 1666 1625	

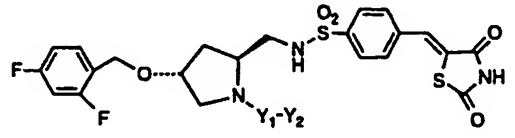

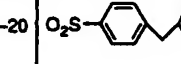
[표 Hb]

					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR(나중 cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
H-B			O	1746 1706 1619 1542	4.99(s, -CH ₂ -) 7.73(s, -CH=)
-9			O	1746 1706 1612 1542	4.96(s, -CH ₂ -) 7.75(s, -CH=)
-10			O	1745 1705 1637 1605 KBr	4.50(s, -CH ₂ -) 5.25(s, -CH<) 7.75(s, -CH=)
-11			O	2230 1747 1698 1647 1610 KBr	5.48(s, -CH<) 7.82(s, -CH=) 아세톤
-12			O	1748 1707 1607 KBr	5.26(s, -CH<) 5.74(ABd, -CH ₂ -) 5.78(ABd, -CH ₂ -) 7.75(s, -CH=)
-13			O	1747 1707 1610 KBr	5.24(s, -CH<) 5.88(s, -CH ₂ -) 7.71(s, -CH=)
-14			O	1750 1708 1646 KBr	0.14(s, -CH ₃) 0.34(s, -CH ₃) 1.01(s, -C(CH ₃) ₃) 5.43(s, -CH<) 7.81(s, -CH=)

[표 Hc]

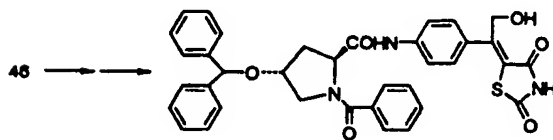
					
	Y ₁ -Y ₂	R ¹	B	IR(KBr cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
H-15		HC(C ₆ H ₅) ₂	O	1759 1708 1610 1540	2.27(s, -CH ₃) 2.28(s, -CH ₃) 5.41(s, -CH<) 7.78(s, -CH=)
-16		HC(C ₆ H ₅) ₂	O	1752 1708 1610 1541	2.28(s, -CH ₃) 5.41(s, -CH<) 7.75(s, -CH=)
-17		HC(C ₆ H ₅) ₂	O	1748 1707 1655 1540	5.42(s, -CH<) 7.79(s, -CH=)
-18		H ₂ C-C ₆ H ₄ -F	O	1749 1708 1662 1619	4.54(s, -CH ₂ -) 7.73(s, -CH=)

[표 Hd]

			
	Y ₁ -Y ₂	IR(KBr cm ⁻¹)	NMR(ppm)
H-19			4.30(ABd, 1H) 4.32(ABd, 1H) 4.38(ABd, 1H) 4.53(ABd, 1H) 7.83(-CH=) δ -DMSO
-20		1750 1710 1620 1605	3.92(s, -CH ₂ -) 4.04(ABd, 1H) 4.12(ABd, 1H) 7.85(s, -CH=) CDCl ₃

실시에 12(반응식 I)

반응식 X



I-1

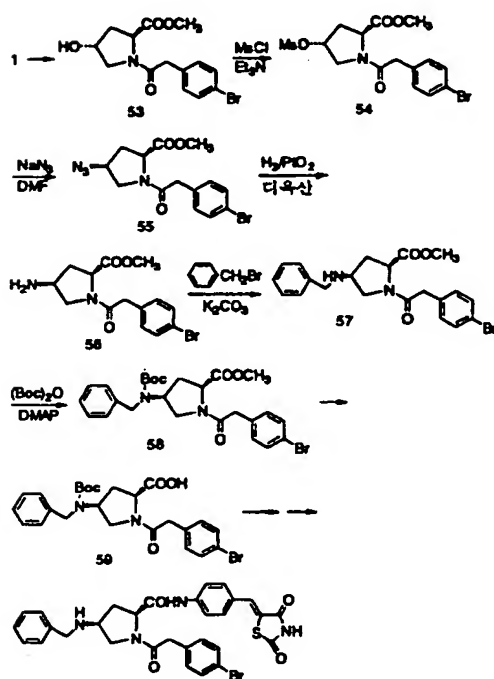
화합물(28)의 제조에 사용한 것과 유사한 방식으로 실시예 10에 기술한 화합물(46)을 사용하여 하이드록시 메틸기를 갖는 화합물(I-1)을 제조하였다. 화합물(I-1) 및 유사한 방식으로 수득한 화합물들의 물리화학적 수치를 하기 표 I에 나타내었다.

[표 I]

	R ¹	IR(CHCl ₃ , cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ , ppm)
J-1	HC(Ph) ₂	1738 1700 1600 1532	4.37(m, 1H) 4.74(m, 1H) 5.14(m, -CH ₂ -)
-2	C(Ph) ₃	1738 1700 1600 1578	4.50(m, 1H) 4.74(m, 1H)

실시에 13(반응식 J)

반응식 Y



J-1

(1) 1→53

디클로로메탄(448mL)중 4-하이드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(15.16g, 83.47mmol)의 용액에 트리에틸아민(52.4mL, 4.5×83.47mmol), 4-브로모-p-페닐아세트산(21.54g, 1.2×83.47mmol)에 이어 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리논 클로라이드(21.17g, 1.5×83.47mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 데우고, 1시간 40분 동안 교반하고, 분배를 위해 묽은 HCl을 함유하는 물/디클로로메탄에 부었다. 디클로로메탄층을 물, 포화 수성 중탄산나트륨에 이어 물로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 에틸 아세테이트로 용리한 분획을 모으고, 디클로로메탄/에틸 에테르로부터 재결정화하여, 각 주형의 결정(15.74g, 융점 135.0-136.0℃)을 수득하였다(수율 55.1%).

원소분석(C₁₄H₁₆BrNO₄)

계산치: C, 49.14; H, 4.71; N, 4.09; Br, 23.35

실측치: C, 49.23; H, 4.73; N, 4.19; Br, 23.25.

IR(CHCl₃): 3615, 3440, 1747, 1650, 1596, 1490, 1419, 1403.

NMR(CDCl₃): 1.94-2.12(m, 1H), 2.14-2.33(m, 1H), 2.55(d, J=4Hz, 1H), 3.42-3.87(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.72(s, 3H), 4.39-4.60(m, 1H), 4.58(t, J=8Hz, 1H), 7.14(d, J=8Hz, 2H), 7.44(d, J=8Hz, 2H).

(2) 53→54

디클로로메탄(56mL)중 4-하이드록시프롤린 유도체(53)(16.326g, 47.71mmol)의 용액에 트리에틸아민(8.65mL, 1.3×47.71mmol)에 이어 메탄설폰닐 클로라이드(4.06mL, 1.1×47.71mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 이 반응 용액을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 분배를 위해 반응 용액을 묽은 HCl을 함유하는 물/디클로로메탄에 부었다. 디클로로메탄층을 물, 포화 수성 중탄산나트륨에 이어 물로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 톨루엔/에틸 아세테이트(1:1)로 용리한 분획을 모아, 메실화 화합물(19.98g)을 수득하였다(수율 99.6%). 일부를 벤젠으로부터 동결건조하여 원소분석을 행하였다.

원소분석(C₁₅H₁₈BrNO₆S 0.1C₆H₆)

계산치: C, 43.77; H, 4.38; N, 3.27; Br, 18.67; S, 7.49

실측치: C, 44.03; H, 4.49; N, 3.47; Br, 19.08; S, 7.50.

IR(CHCl₃): 1748, 1658, 1598, 1490, 1427.

NMR(CDCl₃): 2.13–2.32(m, 1H), 2.48–2.66(m, 1H), 3.00(s, 3H), 3.50–3.94(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.62(t, J=8Hz), 5.22–5.36(m, 1H), 7.15(d, J=8Hz, 2H), 7.46(d, J=8Hz, 2H).

(3) 54→55

디메틸포름아미드(154mL)중 메실레이트(19.81g, 47.14mmol)의 용액에 나트륨 아자이드(9.19g, 3×47.14mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 9시간 동안 교반하면서 60℃에서 가열하고, 분배를 위해 물/에틸 아세테이트에 부었다. 유기층을 물(×2) 및 염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여, 아자이드 화합물(17.08g, 오일)을 수득하였다(수율 98.7%).

IR(CHCl₃): 2102, 1747, 1652, 1593, 1487, 1424.

NMR(CDCl₃): 2.10–2.25(m, 1H), 2.37–2.57(m, 1H), 3.44–3.86(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.15–4.29(m, 1H), 4.48(d, d, J₁=8Hz, J₂=2Hz, 0.3H), 4.63(d, d, J₁=9Hz, J₂=5Hz, 0.7H), 7.17(d, J=9Hz, 2H), 7.46(d, J=9Hz, 2H).

(4) 55→56

디옥산(220mL)중 아자이드 화합물(16.61g, 45.23mmol)의 용액에 산화백금(2g)을 첨가하고, 촉매에 의한 환원반응을 수행하였다. 이 반응 용액을 여과하고, 진공에서 농축하여, 아민(18.97g)을 시럽으로서 수득하였다.

IR(CHCl₃): 3372, 1742, 1646, 1487, 1434.

NMR(CDCl₃): 1.70–1.94(m, 3H), 2.31–2.53(m, 1H), 3.34(d, d, J₁=10Hz, J₂=4Hz, 1H), 3.46–3.80(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.75(s, 3H), 4.38–4.53(m, 1H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 7.45(d, J=8Hz, 2H).

(5) 56→57

아세트니트릴(222mL)중 아민(18.97g, 45.23mmol)의 용액에 탄산칼륨(9.38g, 1.5×45.23mmol)에 이어 벤질 브로마이드(5.92mL, 1.1×45.23mmol)를 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 분배를 위해 물/에틸 아세테이트에 부었다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물에 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 행하고, 톨루엔/에틸 아세테이트(1:1 내지 에틸 아세테이트)로 용리한 분획을 모아, N-벤질 화합물(10.654g, 수율 54.6%)을 오일로서 수득하였다.

IR(CHCl₃): 3320, 1741, 1646, 1488, 1434.

NMR(CDCl₃): 1.86–2.06(m, 1H), 2.28–2.48(m, 1H), 3.30–3.50(m, 2H), 3.51–3.80(m, 3H), 3.61(s, 2H), 3.72(s, 3H), 4.37–4.53(m, 1H), 7.14(d, J=9Hz, 2H), 7.42(d, J=9Hz, 2H), 7.20–7.39(m, 5H).

(6) 57→58

디클로로메탄중 N-벤질 화합물(10.782g, 25.00mmol)의 용액에 디-t-부틸 디카보네이트(12.42g, 2.2×25.00mmol)에 이어 4-디메틸아미노피리딘(640mg, 0.4×25.00mmol)을 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 22시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 분배를 위해 묽은 HCl을 함유하는 물/디클로로메탄으로 부었다. 디클로로메탄층을 물, 포화 수성 중탄산나트륨에 이어 물로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 톨루엔/에틸 아세테이트(3:1)로 용리한 분획을 모아, Boc-화합물(5.412g)을 발포체로서 수득하였다(수율 42.7%).

IR(CHCl₃): 1792, 1744, 1684, 1648, 1489, 1474, 1450, 1426.

NMR(CDCl₃): 1.47(s, 9H), 1.88–2.14(m, 1H), 2.22–2.50(m, 1H), 3.24–3.75(m, 3H), 3.54(s, 2H), 3.70(s, 3H), 4.23–4.55(m, 1H), 4.40(s, 2H), 7.03(d, J=9Hz, 2H), 7.41(d, J=9Hz, 2H), 6.98–7.35(m, 5H).

(7) 58→59

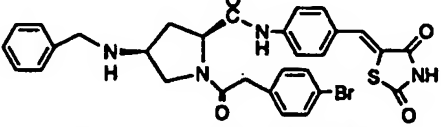
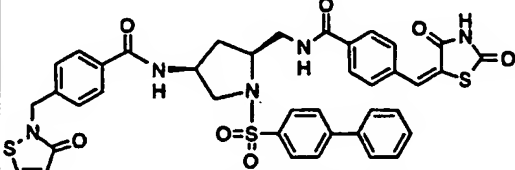
메틸 알콜(67mL)중 메틸 에스테르(5.410g, 10.180mmol)의 용액에 1N 수산화 칼륨 수용액(20.3mL, 2×10.180mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 35분 동안 교반하였다. 이 반응 용액을 분배를 위해 물/에틸 에테르에 부었다. 에틸 에테르 층을 물로 세척하였다. 수성층을 합하여 분배를 위해 묽은 HCl을 함유한 물/에틸 아세테이트에 부었다. 유기층을 물로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여, 카복실산(4.434g)을 발포체로서 수득하였다(수율 84.2%).

IR(CHCl₃): 3350, 2600, 1728, 1683, 1647, 1487, 1474, 1451, 1417, 1392.

NMR(CDCl₃): 1.41(s,9H), 2.10–2.45(m,2H), 3.29(t, J=10Hz, 1H), 3.40–3.72(m,1H), 3.56(s,2H), 4.24–4.56(m,4H), 5.40–6.00(m,1H), 7.03(d, J=9Hz, 2H), 7.39(d, J=9Hz, 2H), 7.07–7.19(m,2H), 7.21–7.35(m,3H).

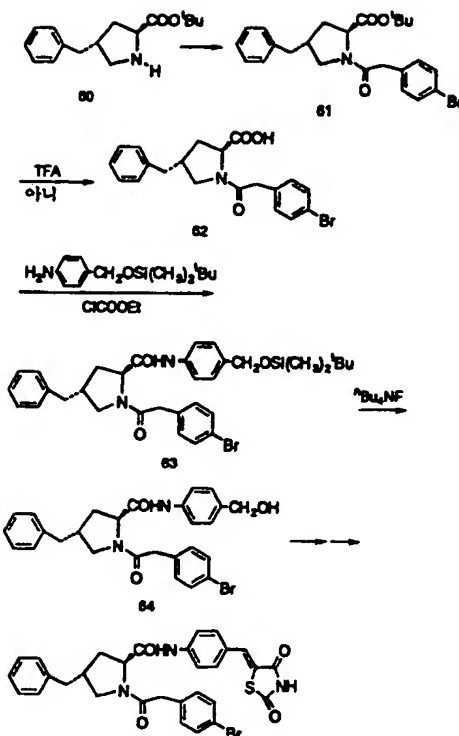
생성물을 상기 실시예들에 기술한 것과 유사한 방식으로 처리하여, 티아졸리딘디온 유도체(J-1)를 수득하였다. 화합물(J-1)의 물리화학적 수치를 하기 표 J에 나타내었다.

[표 J]

J-1		
	IR(CHCl ₃ , cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ , ppm)
	1738 1702 1632 1590	4.60(m,1H) 4.73(d,1H)
-2		
	IR(뉴클로, cm ⁻¹)	NMR(DMSO, ppm)
	1739 1701 1626	4.92(s, -CH ₂ -) 7.26(s, -CH=) 10.42(s, NH)

실시에 14(반응식 K)

반응식 Z



K-1

(1) 60→61

덱시히트(D. K. Dixshit) 및 판데이(S. K. Panday)의 문헌(J. Org. Chem., 1992, 57, 1927)에 기술된 메틸렌 클로라이드(5mL)중 출발 화합물(0.39g, 1.49mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.62mL, 4.48mmol) 및 4-브로모페닐아세트산(0.35g, 1.63mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 2-클로로-1,3-디에틸이미다졸리논 클로라이드(0.38g, 2.24mmol)를 교반하면서 빙냉하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얼음-냉수에 부어 넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N HCl, NaHCO₃ 포화 수용액, 염수로 연속 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트, 85:15)로 정제하여, 목적 생성물(0.52g)을 수득하였다(수율 76%).

원소분석(C₂₄H₂₈BrNO₃)

계산치: C, 62.89; H, 6.16; N, 3.06

실측치: C, 63.06; H, 6.24; N, 3.16.

NMR(CDCl₃): 1.43(s,9H), 1.97(m,2H), 2.62(m,3H), 3.15(m,1H), 3.58(s,2H), 3.63(m,1H), 4.43(dd, 1H, J=4.0, 8.6Hz), 7.01-7.50(m,9H).

(2) 61→62

메틸렌 클로라이드중 출발 화합물(0.52g, 1.13mmol)의 용액에 아니졸(0.62mL, 5.71mmole) 및 트리플루오로아세트산(0.85mL, 11.4mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 방해 정치하였다. 빙냉하에, 이 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액과 합하여 농축하였다. 잔사물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공중에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 클로로포름/메탄올/아세트산(94:6:0.1)으로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(0.44g)을 수득하였다.

원소분석(C₂₄H₂₈BrNO₃)

계산치: C, 62.89; H, 6.16; N, 3.06

실측치: C, 63.06; H, 6.24; N, 3.16.

NMR(CDCl₃): 1.81(m,1H), 2.46(m,1H), 2.70(m,3H), 3.17(m,1H), 3.61(m,1H), 3.63(s,2H), 4.65(d, 1H, J=7.2Hz), 7.10-7.51(m,9H).

(3) 62→63

질소 분위기하에, 메틸렌 클로라이드(5mL)중 출발 화합물(0.45g, 1.11mmol) 및 트리에틸아민(0.37mL, 2.68mmol)의 용액에 에틸 클로로카보네이트(0.19mL, 2.0mmol)를 빙냉하에 첨가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메틸렌 클로라이드(1mL)중 4-(디에틸-t-부틸실록시메틸)아닐린(0.32g,

1.33mmol)의 용액을 첨가한 후, 혼합물을 빙냉하에 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 1N HCl, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 연속 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 에틸 아세테이트/톨루엔(2:8)으로 용리한 분획을 모아, 목적 생성물(0.59g)을 수득하였다(수율 86%).

원소분석(C₃₃H₄₁BrN₂O₃Si 0.5H₂O)

계산치: C, 62.85; H, 6.71; N, 4.44.

실측치: C, 62.77; H, 6.61; N, 4.61.

NMR(CDCl₃): 0.07(s,6H), 0.92(s,9H), 1.60(m,1H), 2.65(m,1H), 2.86(m,2H), 3.15(t, 1H, J=9.0Hz), 3.55(m,1H), 3.61(s,2H), 4.68(s,2H), 4.82(d, 1H, J=7.8Hz), 7.07-7.50(m,13H), 9.43(s,1H).

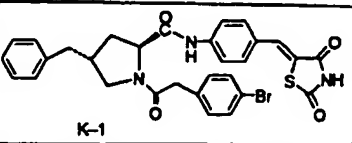
(4) 63→64

테트라하이드로푸란(3mL)중 출발 화합물(0.27g, 0.434mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란(0.434mL, 0.434mmol)중 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 방배 정치하였다. 이 혼합물을 진공중에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 진공중에서 농축하였다. 잔사물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 도입하고, 에틸 아세테이트/톨루엔(6:4)으로 용출한 분획을 모아, 목적 생성물(0.15g)을 수득하였다(수율 67%).

NMR(CDCl₃): 1.60(m,1H), 2.63(m,2H), 2.84(m,2H), 3.16(t, 1H, J=9.4), 3.59(m,1H), 3.61(s,2H), 4.62(s,2H), 4.82(d, J=7.8Hz, 1H), 7.08-7.50(m,13H), 9.51(s,1H).

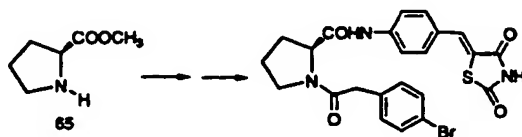
그 다음, 선행 실시예들에 기술한 것과 유사한 방식으로 티아졸리딘디온 유도체(K-1)를 제조하였다. 그의 물리화학적 수치를 하기 표 K에 나타내었다.

[표 K]

 <p>K-1</p>	
IR(CHCl ₃ cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
1743 1704 1629 1586	3.63(s, -CH ₂ -) 7.70(s, -CH-)

실시에 15(반응식 L)

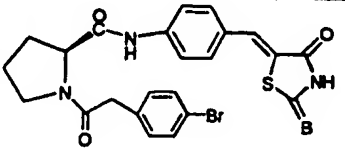
반응식 AA



L-1

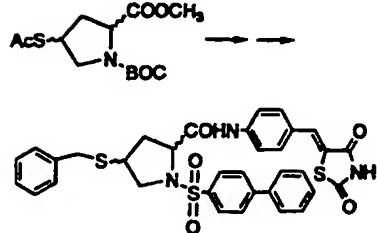
선행 실시예들에 기술한 것과 유사한 방식으로 피롤리딘 대신에 프롤린 고리를 갖는 화합물을 제조하였다. 그의 물리화학적 수치를 하기 표 L에 나타내었다.

[표 L]

			
	B	IR(뉴클 cm ⁻¹)	NMR(CDCl ₃ ppm)
L-1	S	1700 1584 1530	3.72(s, -CH ₂ -) 7.91(s, -CH=)
-2	O	1746 1700 1678	3.71(s, -CH ₂ -) 7.70(s, -CH=)

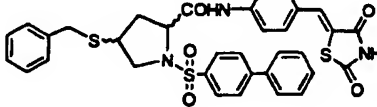
실시에 16(반응식 M)

반응식 BB

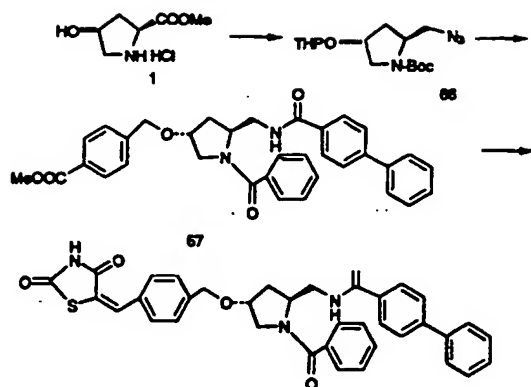
			
	4-위치	2-위치	
6a	AcS-----COOCH ₃	N-1	BrS-----CONH-
b	AcS-----COOCH ₃	N-2	BrS-----CONH-
c	AcS-----COOCH ₃	N-3	BrS-----CONH-
s	AcS-----COOCH ₃	A-42	BrS-----CONH-

본 실시예에서, 일본 특허 공개공보 제 93-294970 호(미국 특허 제 5317016 호)에서 공지된 출발 화합물을 사용하여 선행 실시예들에서 기술한 것과 유사한 방식으로, 피롤리딘 고리의 2- 및 4-위치에 상이한 배열을 갖는 3종의 화합물(화합물(A-42)에 상응함)을 제조하였다. 생성된 화합물들의 물리화학적 수치를 하기 표 M에 나타내었다.

[표 M]

			
	위치		
	2	4	
M-1	2β	4α	IR(뉴클 cm ⁻¹) 3361 1599 3145 1758 1685 NMR(CDCl ₃ ppm) 3.68(s, -CH ₂ -) 7.82(s, -CH=)
-2	2α	4β	IR(뉴클 cm ⁻¹) 3360 1598 3139or 1751 1685 NMR(CDCl ₃ ppm) 3.69(s, -CH ₂ -) 7.82(s, -CH=)
-3	2α	4α	IR(뉴클 cm ⁻¹) 3550 1588 1750 1697 1664 NMR(CDCl ₃ ppm) 3.68(s, -CH ₂ -) 7.82(s, -CH=)

실시에 17(반응식 N)



N-1

선행 실시예들에 기술한 방법에 따라 출발 화합물로서 화합물(1)을 사용하여 화합물(66)을 제조하였다. 그 다음, 선행 실시예들에 기술한 과정에 따라 화합물(66)을 화합물(67)로 전환하였는데, 이 때 다음의 과정들을 필요로 한다: 4-위치의 에테르화; 2-위치의 환원; 아마이드화; 1-위치의 탈보호화; 및 아마이드화. 상기 실시예들에 기술한 것과 유사한 방식으로 화합물(67)을 처리하여, 화합물(N-1)을 수득하였다.

[표 N]

N-1			
	IR (KBr cm ⁻¹)		NMR (CDCl ₃ ppm)
	1743 1705 1608		4.39(ABd, -CH ₂ -) 4.49(ABd, -CH ₂ -) 7.81(s, -CH=)
	Z	R ¹	Y ₁ -Y ₂
N-2	CH ₂ NHCO		CO-
N-3	•		CO-
N-4	•		SO ₂ -
N-5	•		CONH(CH ₂) ₃ CH ₃
N-6	•		SO ₂ -
N-7	•		SO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃

상기 실시예들에서 제조한 화합물을 하기 실험예에 나타난 방식으로 cPLA₂ 억제 활성에 대해 시험하였다.

실험예 1 cPLA₂ 억제 활성

본 발명의 화합물들을 크래머(R. M. Kramer), 로버츠(E. F. Roberts), 마네타(J. Manetta) 및 푸트남(J. E. Putnam)의 문헌[J. Biol. Chem., 268(8), 5268-5272(1991)]에 공지된 방법에 의해 다음에 나타난 바와 같이 cPLA₂ 억제 활성에 대해 시험하였다.

기질로서, 1-팔미토일-2-[¹⁴C]-아라키도노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 sn-1,2-디올레오일글리세롤을 2:1의 비로 함유하고, 초음파 처리된 리포솜을 사용하였다. 1mM CaCl₂, 2mM 디티오프레이틀, 150mM NaCl, 0.1mg/mL BSA를 함유하는 50mM HEPES 완충액(pH 7.4)(200μl)에 기질을 첨가하여, 방사성 표지된 포스파티딜콜린의 농도를 2.5μM이 되게 하였다. 이 용액에 본 발명의 화합물의 DMSO(10μl) 용액을 첨가하여, 시험 화합물을 각각 250μM, 50μM, 10μM, 2μM 및 0.4μM 함유하는 반응 용액을 얻었다. 효소(cPLA₂)(4ng)를 첨가하여 반응을 개시하고, 37°C에서 15분 동안 계속 반응시켰다.

반응에 의해 생성된 지방산의 양을 액체 섬광 계수기에서 측정하였다. 본 발명의 화합물을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 동일한 방식으로 이 실험을 수행하여 대조예로 삼았다. 억제 활성은 대조예 수치에 대한 백분율(%)로서 표현하며, 이를 50% 억제에 필요한 농도(IC₅₀, μM)의 계산에 사용하였다. 이 결과를 하기 표 P에 나타내었다.

[표 P]
cPLA₂ 억제 활성

화합물	IC50(μM)	화합물	IC50(μM)	화합물	IC50(μM)	화합물	IC50(μM)
A-2	7.2	A-35	19	B-6	31	H-4	26
A-3	5.3	A-36	14	B-7	9.7	H-5	6.4
A-4	1.6	A-37	16	B-8	1.3	H-6	17
A-5	3.6	A-38	6.4	B-9	0.44	H-7	11
A-6	3.3	A-39	6.2	C-1	30	H-8	3.2
A-7	5.3	A-40	15	C-2	25	H-9	2.0
A-8	4.8	A-41	3.4	C-3	16	H-10	10
A-9	5.1	A-42	14	C-4	3.2	H-11	4.3
A-10	3.8	A-43	6.8	C-5	9.8	H-12	6.2
A-11	4.7	A-44	7.4	C-6	13	H-13	4.4
A-12	1.3	A-45	4.8	D-1	22	H-14	8.2
A-13	20	A-46	7.0	D-2	7.0	H-15	11
A-14	18	A-47	6.0	E-1	1.1	H-16	4.3
A-15	15	A-48	4.9	E-2	0.46	H-17	4.9
A-16	22	A-49	17	E-3	0.85	H-18	11
A-17	6.0	A-50	12	E-4	3.7	H-19	8.6
A-18	16	A-51	6.3	E-5	7.7	H-20	6.6
A-19	4.3	A-52	5.6	F-2	10	I-1	26
A-20	22	A-54	3.4	G-1	9.0	I-2	3.5
A-21	18	A-55	3.4	G-2	20	J-1	21
A-22	21	A-56	1.9	G-3	17	J-2	2.9
A-23	10	A-57	4.7	G-4	14	L-1	5.3
A-24	9.2	A-58	5.1	G-5	21	M-1	23
A-25	18	A-59	8.6	G-6	10	M-2	15
A-26	2.8	A-60	6.1	G-8	5.6	M-3	10
A-27	5.1	A-61	16	G-9	4.2	N-1	6.6
A-28	8.3	A-62	4.3	G-10	6.0		
A-29	5.9	A-63	3.2	G-10	6.0		
A-30	16	B-1	0.82	G-11	8.5		
A-31	4.8	B-2	2.9	G-12	9.9		
A-32	4.8	B-3	1.2	H-1	6.7		
A-33	6.4	B-4	2.4	H-2	8.1		
A-34	6.3	B-5	22	H-3	14		

실험예 2 인간 섬유아세포에서 프로스타글란딘 E₂ 생성의 억제

류마티즘성 관절염을 앓고 있는 환자의 병변 부위에서 섬유아세포의 증식이 관찰되었는데, 이로부터 TNF 또는 IL-1과 같은 염증성 사이토킨의 자극하에 섬유아세포에 의해 생성된 프로스타글란딘은 질환의 병리학적인 상태의 진행중에 참전할 수 있음을 알 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명의 화합물들을 데이어(J. M. Dayer) 등의 방법[CACHECTIN/TUMOR NECROSIS FACTOR STIMULATES COLLAGENASE AND PROSTAGLANDIN E₂ PRODUCTION BY HUMAN SYNOVIAL CELLS AND DERMAL FIBROBLASTS; J. M. Dayer, B. Beutler 및 A. Cerami, J. Exp. Med., 162, 2163-2168, 1985]에 따라 IL-1의 자극하에 인간 섬유아세포에 의한 프로스타글란딘 E₂의 생성에 대한 영향에 대해 시험하였다.

하기 표 Q에 나타난 바와 같이, 프로스타글란딘 E₂의 생성은 상당히 억제되었다.

[표 Q]
인간 섬유아세포에서 프로스타글란딘 E₂의 생성에 대한 억제 활성

화합물	IC50(μM)	화합물	IC50(μM)	화합물	IC50(μM)
A-3	2.4	A-38	4.9	B-5	2.0
A-4	4.9	A-39	6.0	B-6	4.7
A-5	7.0	A-40	7.7	B-7	3.6
A-6	8.2	A-41	14	C-1	6.1
A-7	4.5	A-42	3.8	C-2	0.40
A-8	2.5	A-43	8.8	C-3	7.4
A-9	3.0	A-44	1.5	C-4	2.0
A-11	8.5	A-45	1.5	C-5	1.2
A-12	1.6	A-46	1.5	C-6	2.3
A-16	2.9	A-48	8.7	D-1	3.6
A-17	3.2	A-52	2.9	D-2	5.7
A-20	0.30	A-53	0.83	D-3	7.1
A-21	1.0	A-54	1.1	E-2	6.0
A-23	8.6	A-55	1.1	E-4	1.9
A-24	4.9	A-56	0.93	H-8	9.9
A-25	8.0	A-60	1.3	H-9	9.6
A-26	1.8	A-61	10	H-10	2.4
A-27	2.6	A-62	2.2	H-11	8.5
A-28	0.73	B-1	7.5	H-16	1.9
A-29	1.2	B-2	1.9	H-17	7.0
A-30	0.51	B-3	2.1	H-18	1.5
A-37	6.9	B-4	4.6	J-2	9.7

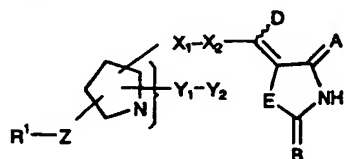
산업상이용가능성

본 발명의 화합물은 사이토솔 포스포리파제 A₂의 활성 및 프로스타글란딘 E₂의 생성을 억제할 수 있고, 류마티즘성 관절염, 천식, 염증성 장 질환, 허혈성 재관류로 인한 손상, 알레르기성 비염 및 건선과 같은 염증성 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1. 하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물:

화학식 I



상기 식에서,

A 및 B는 독립적으로 O 또는 S이고;

E는 O 또는 S이고;

X₁은 -CO-, -CONH-, -CH₂NHSO₂-, -CH₂NHCO-, -CH₂NHCS-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, 알킬렌, 알케닐렌 또는 단일결합이고;

X₂는 선택적으로 치환된 아릴렌, 선택적으로 치환된 인돌-디일 또는 단일결합이고;

D는 수소 또는 하이드록시알킬이고;

Y₁은 -(CH₂)_mCO-, -(CH₂)_nNHCO-, -(CH₂)_nNHSO₂-, -(CH₂)_mCONH-, -(CH₂)_mCSNH-, -(CH₂)_mSO₂-, -(CH₂)_mCOO- 또는 단일결합이고;

m 및 n은 0 내지 3의 정수이고;

Y₂는 수소, 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알케닐알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭기 또는 선택적으로 치환된 아미노이고;

Z는 -S-, -SO-, -O-, -NH-, -CONH-, -CONHCH₂- 또는 단일결합이고;

$\cdot R^1$ 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 아르알킬이고;

X_1 이 $-CH_2O-$ 이면, Y_1 은 단일결합이 아니고;

Y_1 은 피롤리딘 환에 1- 또는 2- 위치에서 결합하고, X_1 은 Y_1 가 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에 결합하고(단 Y_1 이 2-위치이면, X_1 은 1-위치에 결합한다);

Z 는 피롤리딘 환상에서 탄소원자중 X_1 및 Y_1 이 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에 결합하고;

Y_1 이 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하면, n 은 0이 아니고;

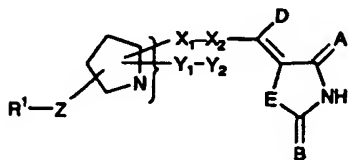
Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m 이 0이면, Y_2 는 수소원자가 아니고;

X_1 이 $-OCH_2-$ 이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

청구항 2. 제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia로 표현되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물:

화학식 Ia



상기 식에서,

A, B, E, X_1 , X_2 , D, Y_1 , Y_2 , Z 및 R^1 은 상기 정의한 바와 같고;

X_1 이 $-CH_2O-$ 이면, Y_1 은 단일결합이 아니고;

Y_1 은 피롤리딘 환에 1- 또는 2- 위치에서 결합하고, Y_1 이 1-위치에 결합하면 X_1 은 2-위치에 결합하고, Y_1 이 2-위치에 결합하면 X_1 은 1-위치에 결합하고;

Z 는 피롤리딘 환상에서 탄소원자중 X_1 및 Y_1 이 결합한 위치를 제외한 임의의 위치에서 결합하고;

Y_1 이 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하면, n 은 0이 아니고;

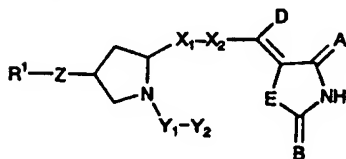
Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m 이 0이면, Y_2 는 수소원자가 아니고;

X_1 이 $-OCH_2-$ 이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

청구항 3. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 Ib로 표현되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물:

화학식 Ib



상기 식에서,

A, B, E, X_1 , X_2 , D, Y_1 , Y_2 , Z 및 R^1 은 상기 정의한 바와 같고;

X_1 이 $-CH_2O-$ 이면, Y_1 은 단일결합이 아니고;

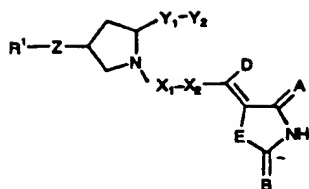
n 은 0이 아니고;

Y_1 이 $-(CH_2)_mCOO-$ 이고 m 이 0이면, Y_2 는 수소원자가 아니다.

청구항 4. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 Ic로 표현되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물:

화학식 Ic



상기 식에서,

A, B, E, X₁, X₂, D, Y₁, Y₂, Z 및 R¹은 상기 정의한 바와 같고;

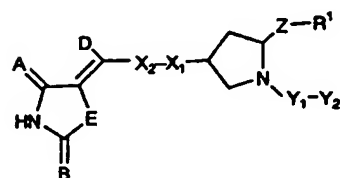
X₁이 -CH₂O-이면, Y₁은 단일결합이 아니고;

X₁이 -OCH₂-이면, 이는 피롤리딘 환상에서 N-원자에 결합하지 않는다.

청구항 5. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 Id로 표현되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물:

화학식 Id



상기 식에서,

A, B, E, X₁, X₂, D, Y₁, Y₂, Z 및 R¹은 상기 정의한 바와 같고;

X₁이 -CH₂O-이면, Y₁은 단일결합이 아니고;

n은 0이 아니고;

Y₁이 -(CH₂)_mCOO-이고 m이 0이면, Y₂는 수소원자가 아니다.

청구항 6. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

E가 S이고, A 및 B가 O인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 7. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

X₁이 -CONH-, -CH₂NHSO₂- 또는 -CH₂NHCO-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 8. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

X₂이 선택적으로 치환된 페닐렌인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 9. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

Y₁이 -CO-, -CONH- 또는 -SO₂-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 10. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

Y₂가 선택적으로 치환된 사이클로알케닐알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 기인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 11. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

Z가 -S- 또는 -O-인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 12. 제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아르알킬인 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염 또는 수화물.

청구항 13. 제 1 항의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 14. 제 13 항에 있어서,

포스포리파제 A₂ 억제제인 약제학적 조성물.

청구항 15. 제 13 항에 있어서,

프로스타글란딘 E_2 의 생성에 대한 억제제인 약제학적 조성물.

